

# Synthèse organique

## *Une approche rétro*

par J.P. FOULON  
Lycée Henri IV, 23, rue Clovis, 75231 Paris Cedex 05  
et D. SPARFEL  
Université Pierre et Marie Curie, ESPCI,  
10, rue Vauquelin, 75231 Paris Cedex 05

---

### PREMIÈRE PARTIE : LES CONCEPTS

Un récent article paru dans le B.U.P. [1] présente les premiers aspects de la rétrosynthèse organique sur quelques exemples simples.

Le but de cet article est de donner les concepts fondamentaux de la rétrosynthèse et de les approfondir à l'aide des grandes réactions utilisées en chimie organique. La démarche adoptée ici, s'inspire largement des exemples traités dans la référence. [2]

La synthèse totale d'une molécule organique nécessite une grande réflexion ; pour adopter la meilleure stratégie, le chimiste doit certes connaître les matières premières disponibles (catalogues commerciaux) dont il peut avoir besoin, mais aussi les réactifs correspondants aux réactions qu'il envisage pour réaliser la synthèse avec la meilleure efficacité.

#### 1. DÉFINITIONS

##### *A - Vocabulaire*

**Cible** : c'est la molécule à synthétiser.

**Analyse rétrosynthétique** : c'est un processus fictif de coupure de la molécule cible.

**Coupure** : c'est une opération (fictive) de rupture d'une liaison dans une molécule : inverse d'une réaction chimique (réelle) de synthèse.

**Synthon** : c'est un fragment théorique (fictif), habituellement chargé (cation ou anion) résultant d'une coupure de la molécule-cible ou d'un produit intermédiaire de synthèse.

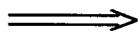
**Réactif** : c'est un composé (réel) qui permet de fournir le synthon (fictif) que l'on étudie.

### B - Conventions d'écriture

La rétrosynthèse consiste en une analyse logique comparable à celle utilisée dans les *puzzles* de nos enfants ou les *meccanos* quand nous étions nous-mêmes enfants !

Les conventions d'écriture sont les suivantes :

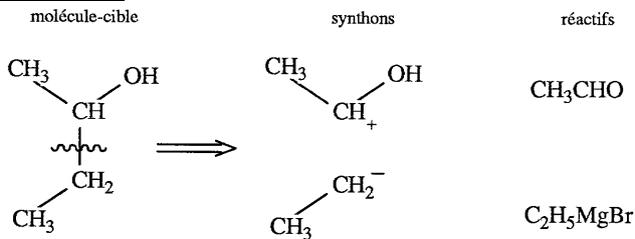
 : symbole de la coupure de liaison.

 : analyse rétrosynthétique (fictive).

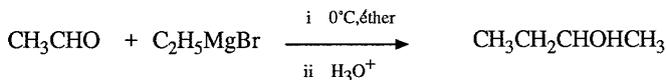
 : traduit toujours la synthèse (réelle) chimique associée (en sens inverse de l'analyse rétrosynthétique).

### C - Exemples d'application [4]

#### Premier exemple

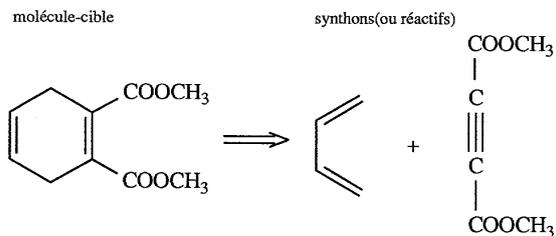


La synthèse est donc :



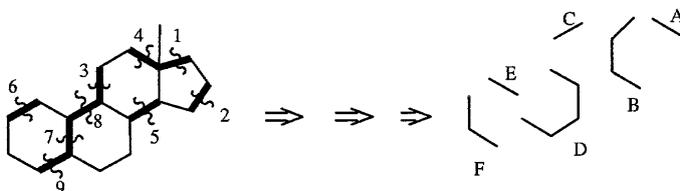
qui est le butan-2-ol

#### Deuxième exemple









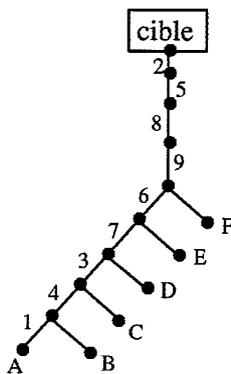
### Première analyse rétrosynthétique

Les coupures 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, indiquées ci-dessus représentent une manière de décomposer la molécule-cible.

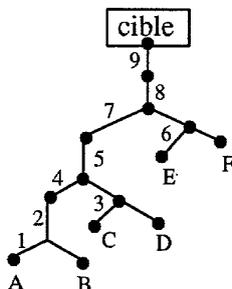
Cet ensemble de coupures aboutit à six synthons A, B, C, D, E, et F. La reconstruction de l'œstrone s'effectue en combinant *chimiquement* les différents éléments A, B, C, D, E, et F du *puzzle* ou du *meccano*...

On peut se douter, a priori que l'ordre du remontage n'est pas indifférent : on obtient donc différents *arbres de synthèse* (qui sont en fait des modes d'assemblage).

Premier arbre de synthèse



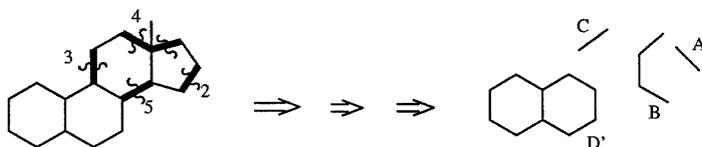
Le produit de départ est ici graduellement converti, par suite d'ajouts successifs de réactifs, jusqu'à la molécule-cible M ; c'est une synthèse linéaire qui s'effectue en plusieurs stades successifs : neuf, dans cet exemple.



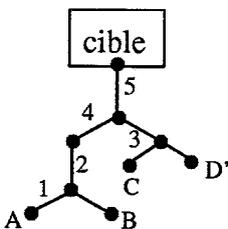
Deuxième arbre de synthèse

Le procédé retenu ici, correspond à une synthèse plus convergente que le premier arbre, selon les définitions précédemment énoncées.

### Deuxième analyse rétrosynthétique



Cette fois il n'y a que quatre synthons à assembler A, B, C, et D', que l'on peut assembler comme suit :



Les différentes analyses rétrosynthétiques, avec leurs arbres de synthèse sont en fait très différentes selon les rendements chimiques que l'on pourra obtenir dans chaque étape, comme le montre le paragraphe suivant !

### 3. NOTIONS DE RENDEMENT EN SYNTHÈSE ORGANIQUE

#### A - Cas d'une synthèse linéaire

Soit le cas de la première analyse rétrosynthétique de *SYTNHÈSE*, par exemple.

Si chaque réaction a un rendement  $r$ , supposé constant, le rendement global  $R$  de l'arbre de synthèse (n° 1) diminue au fur et à mesure que le nombre ( $n$ ) d'étapes augmente, selon la loi mathématique suivante :

$$R = r^n$$

on remarque tout de suite qu'avec un rendement  $r$  égale à 0,8, à chaque stade, (ce qui est excellent d'un point de vue expérimental !) le rendement  $R$  devient alors, avec  $n = 7$

$$R_1 = 0,8^7 = 0,21 \text{ (21 \%)}$$

Ce résultat numérique faible indique que dans l'industrie (chimie fine, pharmacie), les chimistes optimisent au mieux les rendements de chaque stade mis au point au laboratoire de recherche fondamentale lors de nombreux essais réalisés dans les laboratoires de recherche appliquée (demi grand et grand) !

Cependant, dans une telle synthèse linéaire, on utilise beaucoup de produits nécessitant une grande quantité de solvants et cela entraîne une grande consommation d'énergie (électrique ou thermique) et des solvants en quantité importante à retraiter.

Aussi on préfère utiliser des synthèses convergentes qui possèdent de meilleures possibilités.

#### B - Cas d'une synthèse convergente et comparaison des rendements

Prenons l'exemple de *SYNTHÈSE* (arbre de synthèse n° 2) de type convergente : il y a trois stades successifs ce qui nous donne  $n = 3$ , si on suppose encore que le rendement  $r$  de chaque étape est constant et égal à 0,8 ; on obtient alors :

$$R_2 = 0,8^3 = 0,51 \text{ (51 \%)}$$

on constate bien évidemment, que :  $R_2 > R_1$  !

Il faut bien retenir qu'il convient de choisir les synthèses convergentes par rapport aux synthèses linéaires.

#### 4. QUELQUES REMARQUES DE BONS SENS

1°) Lorsqu'un stade correspond à un rendement assez faible (par exemple dédoublement d'un racémique  $r = 0,5$ ), il convient de le placer aussi près que possible du début de l'arbre de synthèse : ceci bien sûr pour éviter une perte de matière première fort précieuse alors en fin de synthèse.

N.B. : Lors du dédoublement d'un racémique, il y a intérêt à récupérer l'autre énantiomère (les 50 % perdus) en le transformant en l'autre énantiomère (le bon) par une réaction d'épimérisation.

2°) Si un réactif onéreux doit être employé, il doit l'être, bien sûr en fin de synthèse.

3°) Un bon schéma de synthèse doit présenter les caractéristiques suivantes :

– Il faut utiliser, à chaque stade, des réactifs compatibles entre eux, sinon il faudra protéger les groupements fonctionnels gênants, et cela risque bien sûr d'allonger l'arbre de synthèse.

– Plusieurs solutions de rechange peuvent être envisagées dans l'analyse rétrosynthétique, ce qui donne plus de flexibilité dans l'arbre de synthèse.

– Plusieurs produits intermédiaires peuvent être fabriqués à partir d'un stade commun, ce qui entraîne plus d'efficacité dans l'arbre de synthèse.

#### CONCLUSION

Une deuxième partie va préciser les aspects chimiques (réactivité) de l'analyse rétrosynthétique en chimie organique.

## DEUXIÈME PARTIE : A LA RECHERCHE DES LIAISONS STRATÉGIQUES

Une bonne analyse rétrosynthétique [1] en chimie organique doit commencer par une étude générale de la molécule-cible, et par une mise en évidence des coupures stratégiquement intéressantes [2] : c'est le but de ce second article.

### 1. ANALYSE GÉNÉRALE DE LA MOLÉCULE-CIBLE

L'examen de la structure de la molécule-cible peut être mené, d'abord, de la manière suivante :

- dénombrer les fonctions,
- étude de la stéréochimie,
- recherche des symétries éventuelles.

On peut, ensuite, regarder la molécule, liaison par liaison, et évaluer la facilité de création de chacune d'elles.

Puis on procède à une coupure de certaines liaisons afin de simplifier la molécule-cible, en synthons plus accessibles.

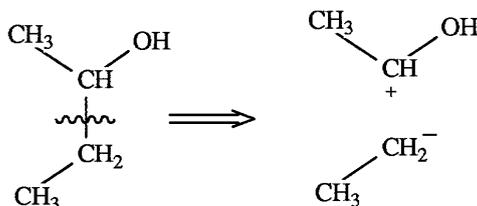
Les ruptures vont s'effectuer sur des liaisons que l'on qualifie alors de stratégiques. Celles-ci sont choisies en faisant appel :

- aux réaction chimiques correspondantes,
- aux mécanismes associés,
- aux considérations stéréochimiques éventuellement connexes à toutes ces réactions.

### 2. QUELQUES EXEMPLES DE LIAISONS STRATÉGIQUES

#### A - Coupure au voisinage d'une fonction

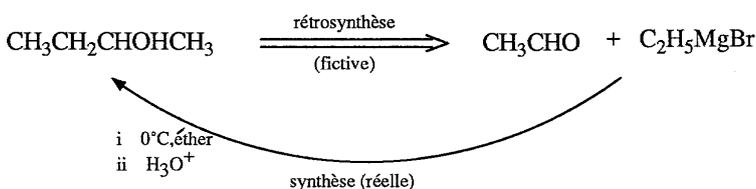
##### Premier exemple



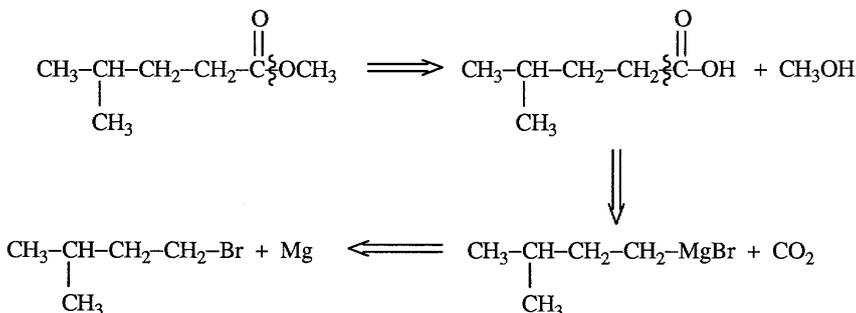
Les deux fragments (cation) et (anions) obtenus, n'ont pas de sens physique réel ; ce sont deux entités fictives dont il faut rechercher les équivalents synthétiques réels :

- l'un est accepteur ( $\text{CH}_3\text{-CHOH}^+$ ), dont l'équivalent synthétique (réel) est l'éthanal ( $\text{CH}_3\text{CHO}$ ) suivi d'une protonation.
- l'autre est donneur ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2^-$ ), dont l'équivalent synthétique (réel) peut être le bromure d'éthylmagnésium.

Il vient, en résumé, le schéma suivant :

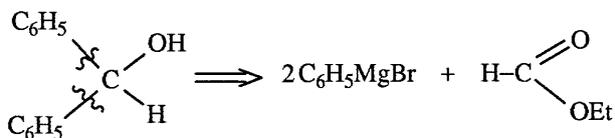


### Deuxième exemple

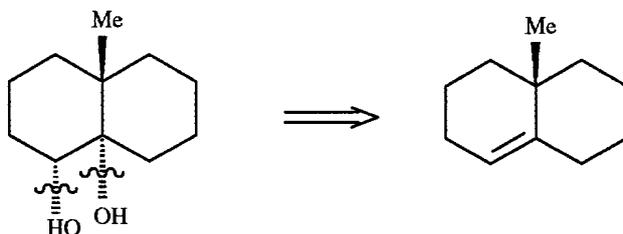
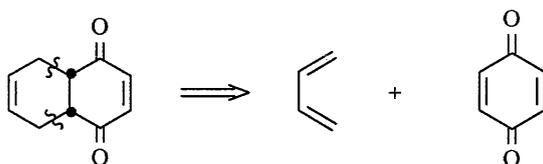


### B - Coupure et symétrie

Les éléments de symétrie présents dans une molécule sont des facteurs importants de simplification dans la recherche des liaisons stratégiques. Par exemple :



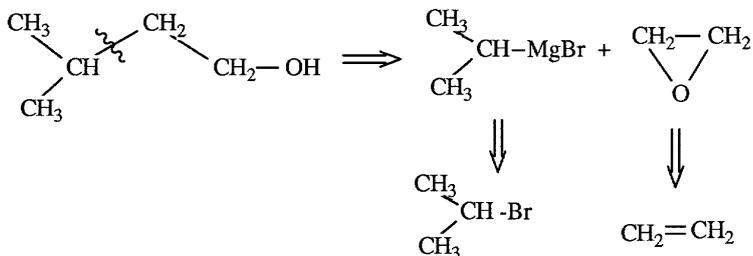
Double réaction d'un même réactif

Cis-hydroxylation par  $\text{OsO}_4$ 

Réaction de Diels-Alder

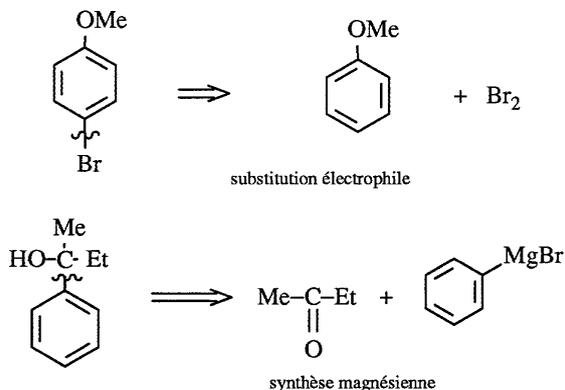
### C - Coupure d'une molécule au niveau d'une ramification de chaîne

Des simplifications de synthèse apparaissent quand on peut couper la molécule-cible en deux morceaux plus simples à synthétiser à partir des matières premières disponibles.



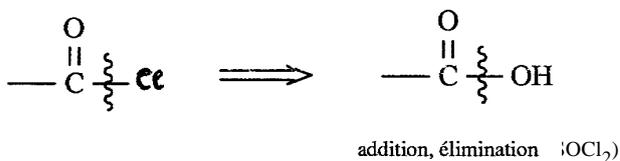
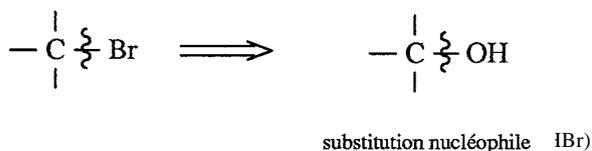
### D - Coupure au niveau d'un cycle

Des rétro synthèses à partir d'un cycle (par exemple aromatique) font appel à des réactions de condensations multiples :



### *E - Coupure au niveau d'un hétéroatome*

Des coupure de ce type font appel à des échanges fonctionnels classiques, ainsi :

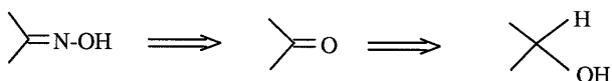
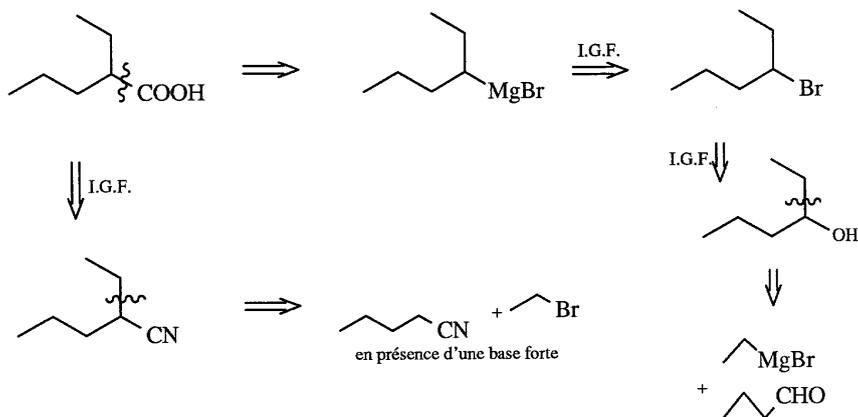


### 3. RECHERCHES DES ÉQUIVALENTS FONCTIONNELS

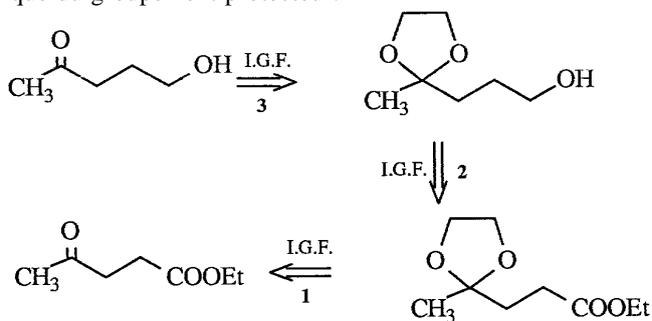
Dans une molécule donnée, on doit pouvoir envisager de transformer certaines fonctions en d'autres fonctions plus faciles à synthétiser :

- par substitution :  $R - CH = N- \Rightarrow R - CH = O$
- par oxydation :  $R - CH = O \Rightarrow R - CH_2OH$
- par réduction :  $R - CH_2OH \Rightarrow R - CH = O$

Ces échanges fonctionnels sont notés conventionnellement par les initiales I.G.F. (interconversion de groupe fonctionnel) ou F.G.I. (dans les ouvrages écrits en anglais). [3] et [4]

Premier exempleDeuxième exemple**4. PROTECTION DE FONCTIONS**

La présence de certaines fonctions dans une molécule peut se révéler gênante lors d'une étape de synthèse ; aussi il faut les protéger en les bloquant pendant cette étape et les régénérer après : c'est la technique du groupement protecteur.



**1 :** blocage de la fonction cétone avec le glycol, sous forme d'acétal cyclique (catalysé par  $\text{H}^+$ ).

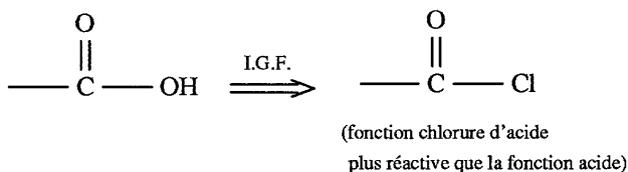
**2 :** réduction de la fonction ester par  $\text{LiAlH}_4$ , suivi d'une hydrolyse : si la fonction cétone n'avait pas été bloquée, elle aurait été aussi réduite par  $\text{LiAlH}_4$  en alcool secondaire !

**3 :** déblocage de la fonction acétal, par chauffage en milieu acide aqueux.

## 5. ACTIVATION DE CERTAINES FONCTIONS

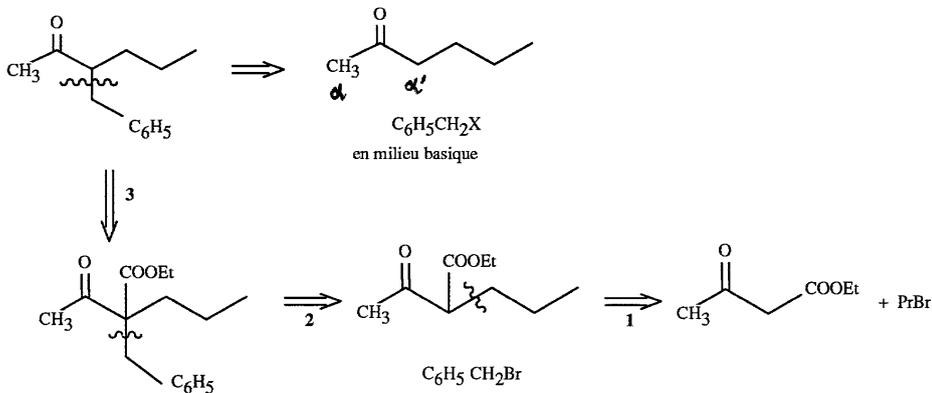
L'introduction de fonctions additionnelles facilement supprimées en fin de manipulation aide à faire réagir les fonctions les moins réactives.

### Premier exemple



Cette démarche a été utilisée dans les synthèses peptidiques [5] et ne seront pas développées ici.

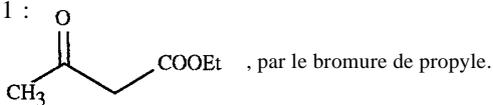
### Deuxième exemple



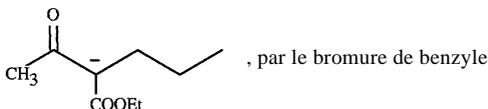
Cette démarche est à éviter, car il y a plusieurs H mobiles (α et en α') et on obtiendrait des mélanges inexploitable.

On préfère : 3, 2, 1 :

1 : alkylation de l'anion :



2 : alkylation de l'anion :

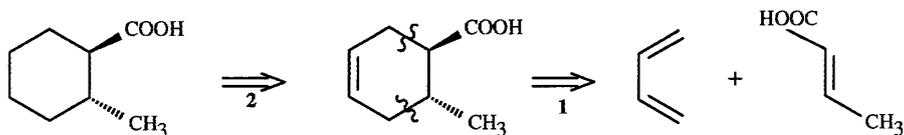
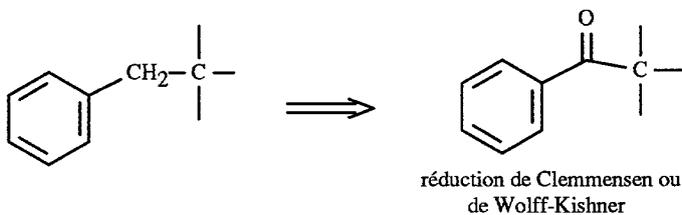


la régiosélectivité de la formation de cet anion est exaltée par la présence de la fonction ester !

3 : hydrolyse de la fonction ester en acide carboxylique , et chauffage entraînant une décarboxylation !

## 6. DÉFONCTIONNALISATION

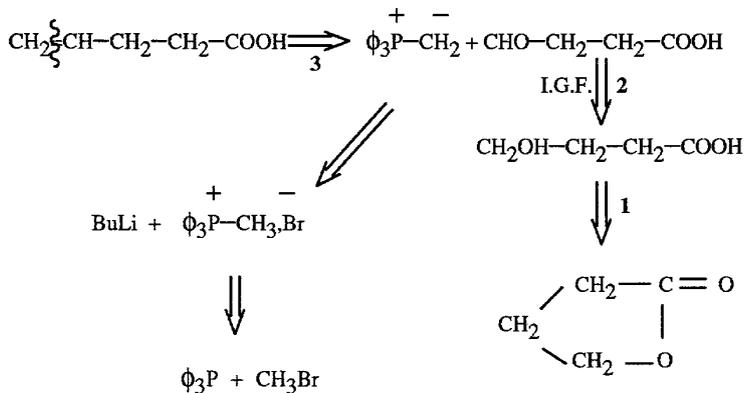
Dans de nombreuses synthèses organiques, on doit éliminer des fonctions qui ont été utiles pour activer ou protéger certaines fonctions comme on vient de le voir, ceci peut-être illustré par les exemples suivants :



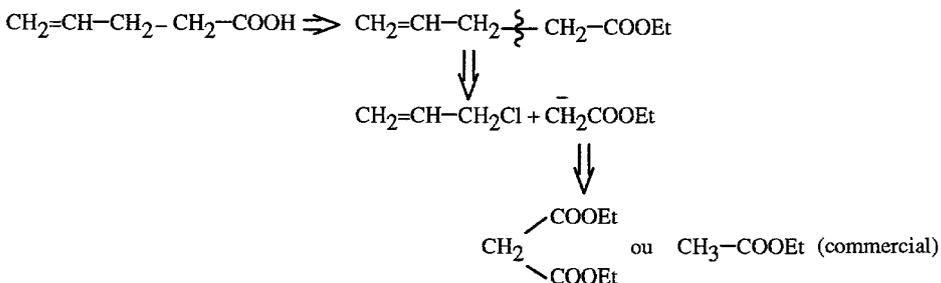
1 : réaction de Diels-Alder.

2 : hydrogénation (pour faire disparaître la double liaison nécessaire à la réaction de Diels-Alder !)

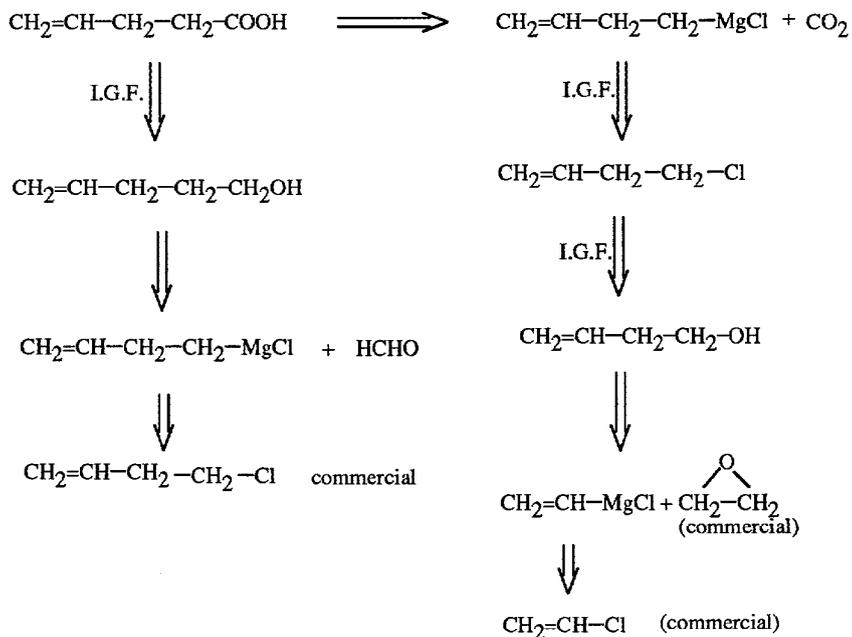
Pour conclure nous terminons cet article par trois analyses rétrosynthétiques de l'acide pent-4-énoïque.



Cette analyse est basée sur les utilisations de la réaction de Wittig 3 et de l'ouverture de la lactone 1 en milieu acide.



Cette analyse est fondée sur la condensation de l'anion d'un ester sur le chlorure d'allyle, ce qu'on ne peut effectuer directement sur l'acide carboxylique correspondant.



Cette troisième analyse repose sur l'utilisation de synthèse organo-magnésiennes.

## CONCLUSION

Nous espérons avoir donné, avec ces deux parties le goût au lecteur de la synthèse organique : il est bien évident, que nous nous sommes limités aux aspects généraux les plus simples, et nous avons en particulier omis volontairement les problèmes de stéréochimie. [6]

Les références données en annexe permettront d'approfondir le sujet qui a été introduit pour la première fois par le chimiste américain E.J. Corey [7], prix Nobel de Chimie en 1989 pour ses nombreux travaux en synthèse organique.

**BIBLIOGRAPHIE**

- [1] J.P. FOULON, supplément du n° 717, p. 105 (1989).
- [2] D. SPARFEL, Synthèse organique : une approche *rétro*, S.E.S.D.I.C. (1990).
- [3] S. WARREN, Organic Synthesis, the disconnection approach, J. Wiley and sons (1982).
- [4] J. FURHOP, G. PENZLIN, Organic Synthesis. Concepts, methods, starting materials, Verlag Chemie (1983).
- [5] K.P. VOLLHARDT, Chimie Organique, Éditions Universitaires (1990).
- [6] H. KAGAN, Revue du Palais de la Découverte, **19**, n° 182, 35 (1990).
- [7] E.J. COREY, Pure Applied Chemistry, **14**, 19, (1967).