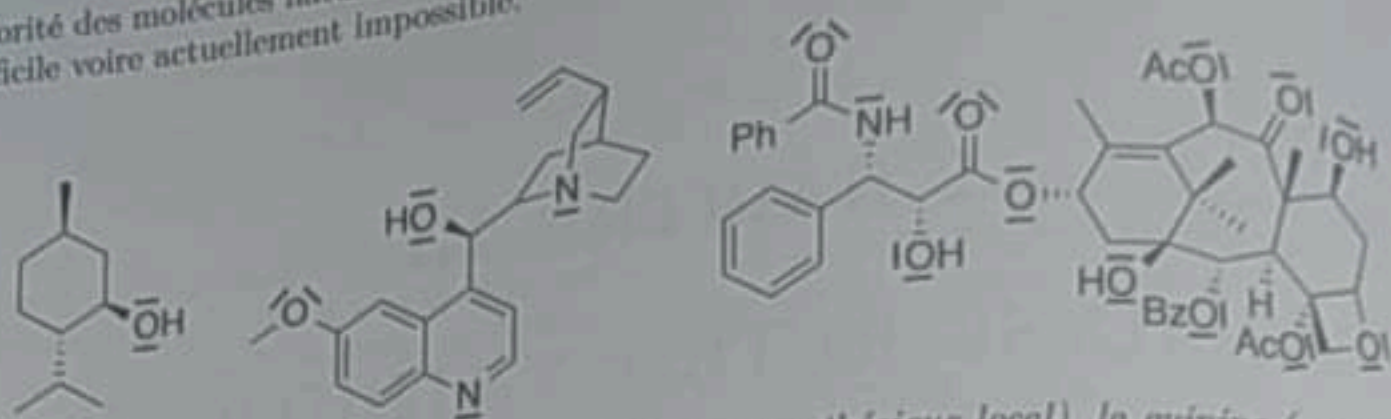


La majorité des molécules naturelles présentent une structure très complexe et leur synthèse est souvent très difficile voire actuellement impossible.



De gauche à droite : le menthol (anti-inflammatoire et anesthésique local), la quinine (antipyrétique et antipaludique), et le paclitaxel (anti-cancéreux).

Elle nécessite une construction pas à pas, où un nombre limité de modifications est réalisé à chaque réaction. On parle de **synthèse multi-étapes**.

Pour proposer une voie de synthèse, le chimiste organicien procède par **rétrosynthèse**, aussi appelée **analyse rétrosynthétique**.

#### Remarque

Pour une synthèse optimale :

- Le rendement global d'une synthèse totale doit être le plus élevé possible.
- Les composés de départ sont si possible à faible coût, non toxiques et non explosifs.

## I Le schéma rétrosynthétique

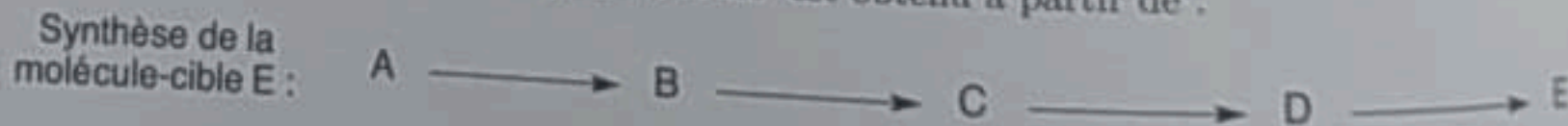
### I.1 Molécule cible

La molécule que l'on cherche à synthétiser est appelée **molécule cible**. La synthèse est planifiée à l'envers : on part de la molécule cible et on remonte progressivement à des molécules plus simples, disponibles dans l'industrie.

Chaque structure dont dérive la molécule cible devient elle-même une molécule cible pour l'étape précédente dans la prévision de la synthèse.

### I.2 Schéma rétrosynthétique

On écrit un schéma de rétrosynthèse à l'aide de **flèches rétrosynthétiques** ( $\Rightarrow$ ), représentant l'inverse de flèches de réaction de synthèse. Ce symbole se lit 'est obtenu à partir de'.



## II Stratégie

### II.1 Déconnexion et synthon

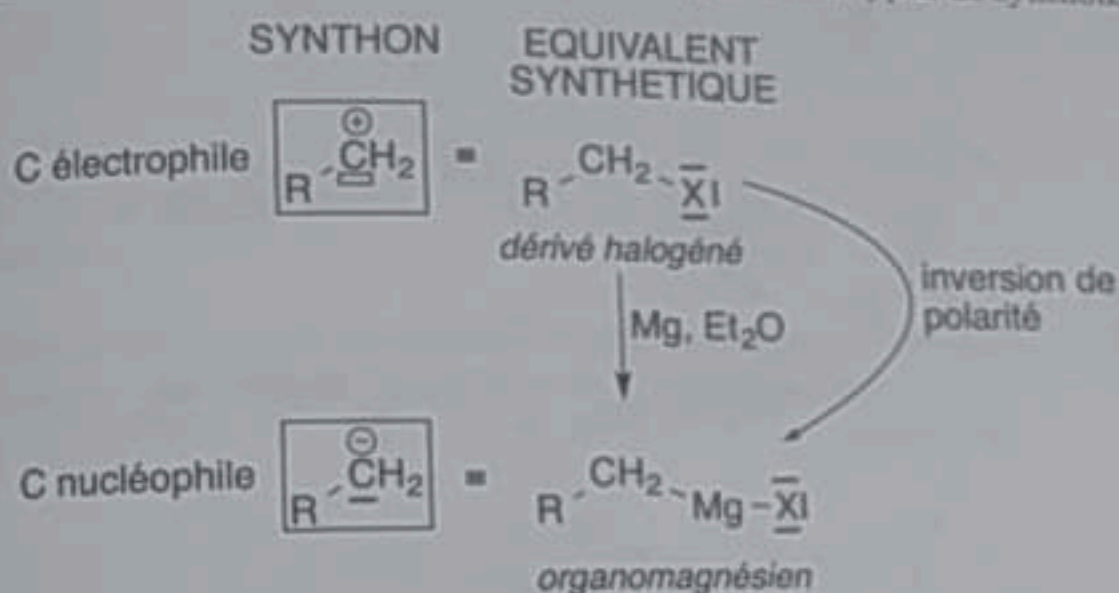
Les coupures de liaisons envisagées dans la molécule cible sont appelées **déconnexions**. Les sites de déconnexion sont situés sur des liaisons pouvant être reformées par des méthodes de synthèse connues (le plus souvent à côté d'un hétéroatome ou d'un groupe caractéristique).



Dans un schéma rétrosynthétique, on peut ajouter une vague sur la liaison créée au stade précédent pour symboliser la déconnexion.

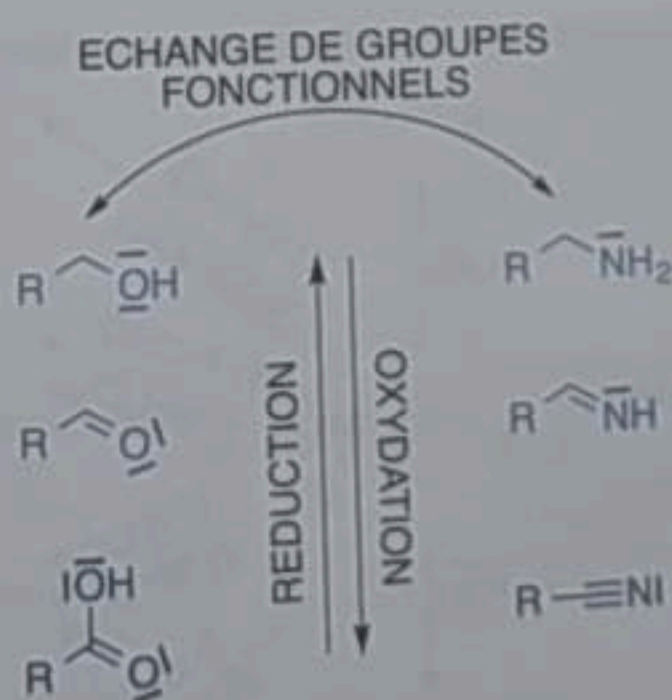


La déconnexion d'une liaison fournit deux **synthons** : ce sont des fragments fictifs de molécule. Un synthon n'existe pas : une fois identifié, il faut déterminer son équivalent synthétique, c'est-à-dire une molécule réelle qui possède la même réactivité. Parmi les réactions connues à ce stade, on peut déjà distinguer deux types de synthons différents :



## 12 Interconversion de fonction

Il est possible d'introduire certains groupes en utilisant des équivalents masqués. Certaines fonctions sont facilement **interconvertibles**, soit par oxydation ou réduction, soit par échange fonctionnel. Une interconversion de fonction ne modifie pas le nombre d'atomes de carbone de la molécule.



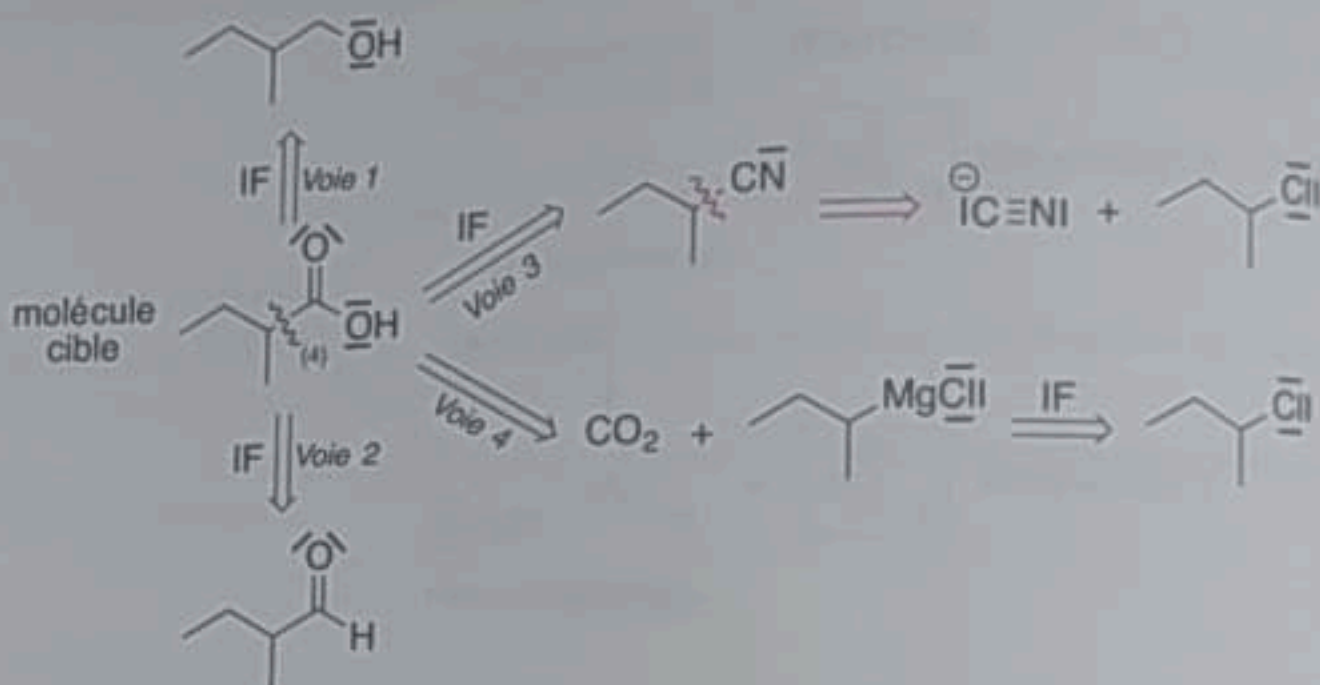
Interconversion de quelques fonctions

### Remarque

Une interconversion de fonction est notée IF dans les schémas rétrosynthétiques.

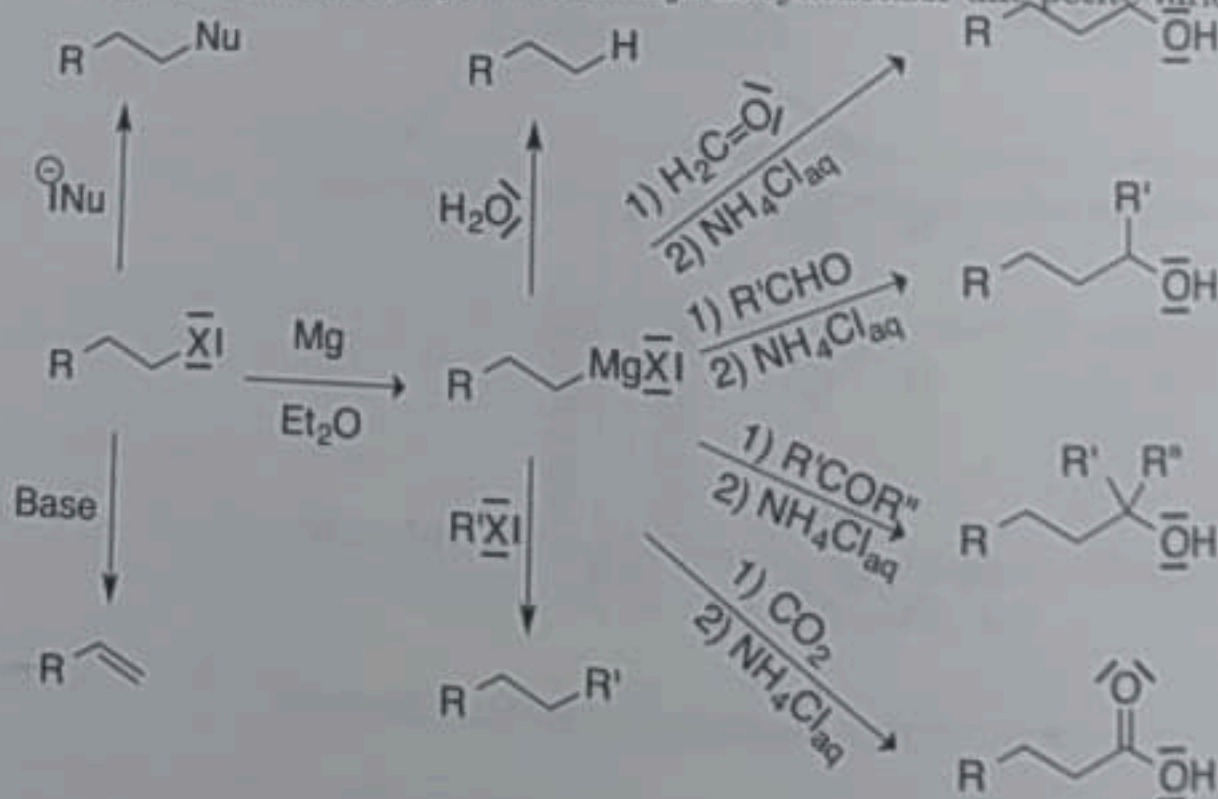
## Exemple

Il existe différentes façons d'introduire un motif acide carboxylique dans une molécule : par oxydation d'un alcool primaire ou d'un aldéhyde (voies 1 et 2) ; par l'hydrolyse d'un nitrile, obtenu par substitution nucléophile sur un halogénoalcane (voie 3) ; ou encore l'addition d'un organomagnésien mixte au dioxyde de carbone solide (carboglace) suivie d'une hydrolyse acide, l'organomagnésien étant obtenu à partir de l'halogénoalcane adéquat (voie 4).



## II.3 Bilan et exemple

Les réactions étudiées jusqu'à maintenant permettent déjà de synthétiser une petite variété de composés





### III Problèmes fréquemment rencontrés en rétrosynthèse

#### III.1 Groupements protecteurs

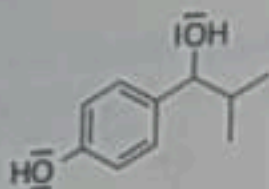
Quand une étape est envisagée, il convient de vérifier la compatibilité de la réaction désirée avec les autres groupements éventuellement présents sur la molécule, afin d'être sûr que les réactifs utilisés ne vont pas modifier une autre partie de la molécule. Si besoin, on peut 'cacher' une partie de la molécule en protégeant une fonction avec un groupement bien choisi, un **'groupement protecteur'**.

#### Remarque

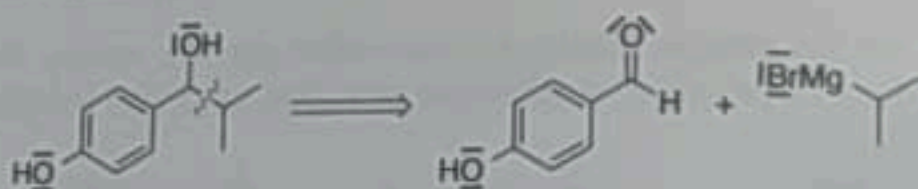
La protection de fonction est abordée au chapitre 22.

#### Exemple

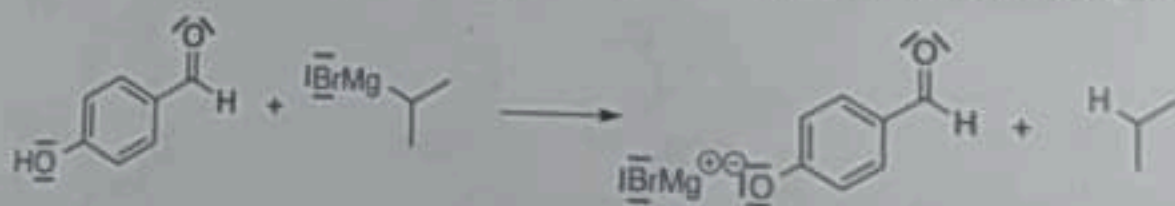
On cherche à synthétiser le produit suivant :



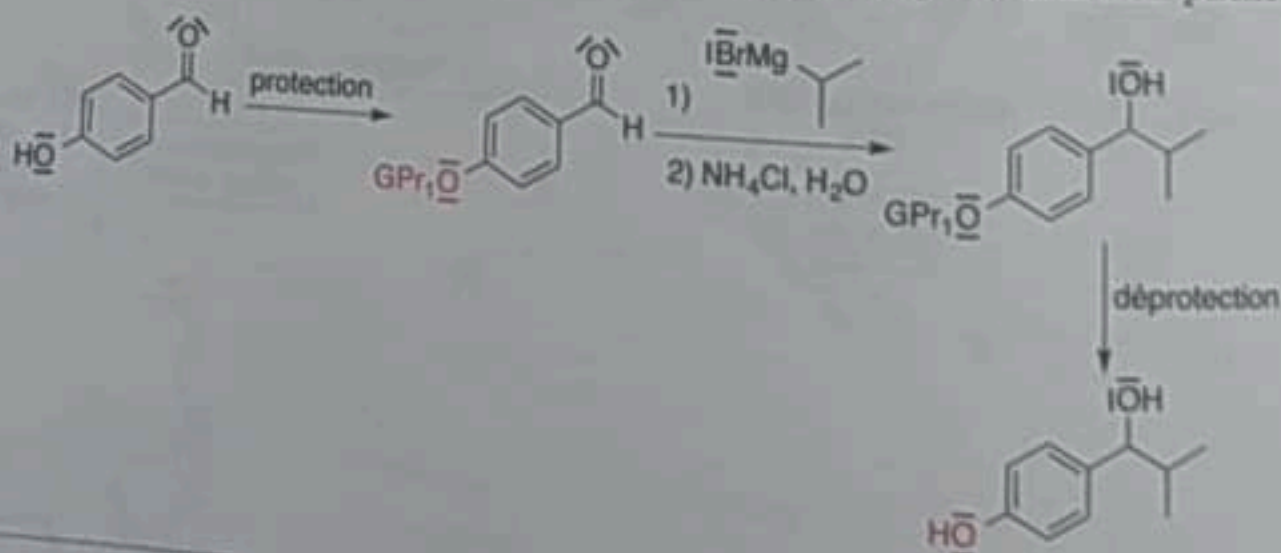
On envisage alors la déconnexion suivante, qui permet de synthétiser ce produit à partir d'un aldéhyde et d'un organomagnésien mixte :



Si on considère la réaction entre cet aldéhyde et un équivalent d'organomagnésien, on n'obtiendra malheureusement pas le produit désiré ! En effet, un organomagnésien n'est pas qu'un nucléophile, c'est également une base très forte, qui va réagir avec la fonction phénol, qui comporte un H acide :



Il convient alors de protéger dans un premier temps la fonction phénol par un groupement protecteur  $GPr_1$ , puis on peut faire réagir l'organomagnésien, et enfin déprotéger la fonction phénol :

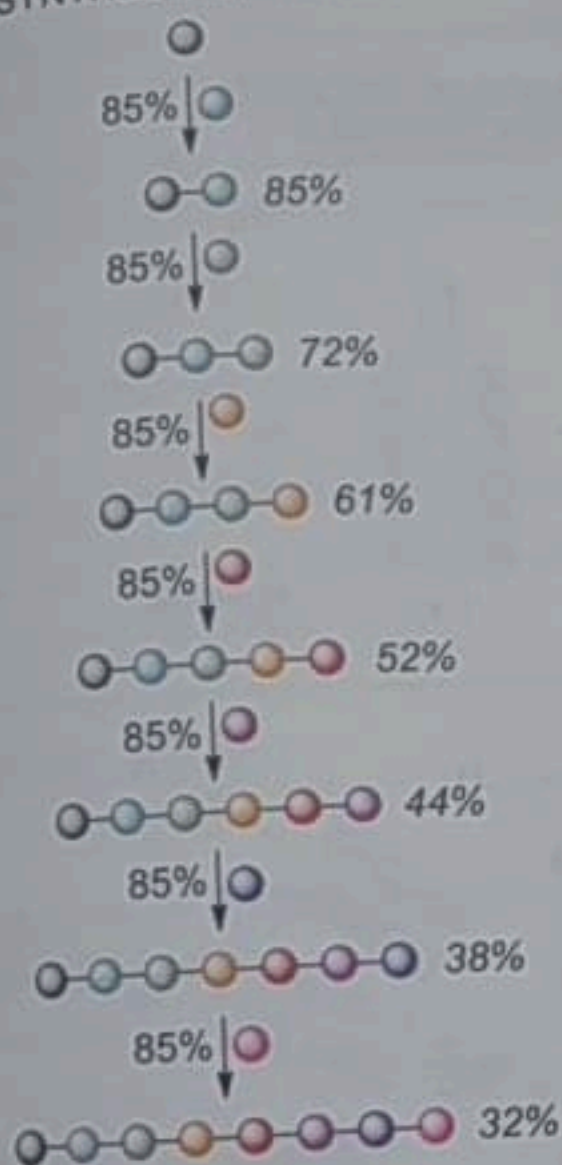




## 13.2 Synthèse convergente

Lors des rétrosynthèses et synthèses présentées, les étapes se succèdent les unes après les autres. Il s'agit de **synthèses linéaires**. En considérant un rendement moyen de 85 % par étape, une synthèse comportant 15 étapes aura un rendement global de  $0,85^{15} = 9\%$ . On constate ainsi qu'un rendement de synthèse totale peut diminuer très rapidement, malgré un bon rendement moyen à chaque étape. Une autre approche consiste à synthétiser des fragments de la molécule cible, puis les assembler. Il s'agit d'une **synthèse convergente**. Le nombre global d'étapes reste le même, mais ce type d'approche permet de raccourcir la synthèse et d'améliorer le rendement de façon très efficace.

### SYNTHESE LINEAIRE



### SYNTHESE CONVERGENTE



Dans la mesure du possible, une approche par synthèse convergente sera privilégiée par rapport à une approche linéaire.

## 13.3 Maîtrise de la stéréochimie

Lors de la synthèse totale de molécules chirales, maîtriser la stéréochimie des produits formés est crucial afin d'obtenir l'énantiomère désiré. En effet, les propriétés d'une molécule dépendent de sa stéréochimie (voir chapitre 7).

Si on ne réfléchit pas à la stéréochimie au cours de la synthèse d'une molécule possédant  $n$  atomes de carbone asymétriques, on peut obtenir à la fin de la synthèse totale un mélange de  $2^n$  stéréoisomères non séparables, dont celui désiré. On essaiera donc dans la mesure du possible d'effectuer des synthèses stéréosélectives.

### Retour sur la synthèse du tamoxifène

Seul l'isomère *Z* du tamoxifène possède une activité contre le cancer du sein. L'isomère *E* ne possède pas d'activité. Avec la synthèse présentée précédemment, un mélange *Z/E* est obtenu, dans des proportions 1,3:1. Les deux stéréoisomères sont séparables par chromatographie, mais seulement 57 % du mélange *Z/E* sera utile. Cette synthèse est donc peu économique puisque 43 % du produit final est inutile ! Une nouvelle voie de synthèse a donc été développée, permettant d'obtenir seulement l'isomère *Z*.