

TECHNOSUP

Les FILIÈRES TECHNOLOGIQUES des ENSEIGNEMENTS SUPÉRIEURS

CHIMIE ORGANIQUE

Synthèse organique

La rétrosynthèse, les déconnexions, méthodologie

Cours et exercices corrigés

Daniel SPARFEL

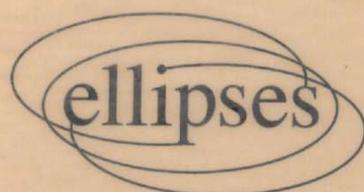


TABLE DES MATIÈRES

INDEX DES TABLEAUX	10
CHAPITRE I : ANALYSE & LOGIQUE DE LA SYNTHÈSE	11
1. PRÉSENTATION	11
2. CHOIX DU PLAN DE SYNTHÈSE	12
2.1. Planning de la synthèse	12
2.2. Architecture de la synthèse	12
2.3. Exemples d'élaboration d'un plan de synthèse	14
2.4. Comparaison des arbres de synthèse	16
2.5. Optimisation d'un plan de synthèse	17
3. VOCABULAIRE D'UNE RÉTROSYNTHÈSE	18
CHAPITRE II : MISE EN PLACE D'UN PLAN DE SYNTHÈSE	19
1. BIBLIOGRAPHIE	19
2. EXAMEN DE LA CIBLE	20
3. RECHERCHE D'UNE SOUS-STRUCTURE	21
4. PARAMÈTRES À CONTRÔLER	22
4.1. Chimiosélectivité	22
4.2. Régiosélectivité	24
4.3. Stéréochimie	24
CHAPITRE III : RECHERCHE DES LIAISONS STRATÉGIQUES	30
1. REPÉRAGE DES LIAISONS STRATÉGIQUES	31
1.1. Examen de la cible	31
1.2. Coupure au niveau d'une fonction	31
1.3. Symétrie et déconnexion	32
1.4. Coupure à un embranchement ou au milieu de la cible	33
1.5. Coupure au niveau d'un cycle	34
1.6. Coupure au niveau d'un hétéroatome	35
2. RECONNAISSANCE DES ÉQUIVALENTS FONCTIONNELS	35
2.1. Échange fonctionnel	35
2.2. Activation & protection	36
2.3. Défonctionnalisation	36
2.4. Applications	37
3. MATIÈRES PREMIÈRES	39
3.1. Échelon industriel	39
3.2. Échelon laboratoire	40
3.3. Tableau synoptique d'obtention de produits usuels	44
CHAPITRE IV : MÉCANISMES RÉACTIONNELS	46
1. RÉACTIONS DE SUBSTITUTION	46

1.1.	Réactions de substitution nucléophile	46
1.2.	Réactions de substitution électrophile	49
2.	RÉACTIONS D'ÉLIMINATION	49
2.1.	Nomenclature	50
2.2.	Réactions d'élimination β	50
3.	RÉACTIONS D'ADDITION	55
3.1.	Réactions d'addition sur les doubles liaisons C=C	55
3.2.	Réactions d'addition sur les triples liaisons C \equiv C	58
3.3.	Réactions d'addition sur les doubles liaisons C=O	60
4.	PROPRIÉTÉS DES HYDROGÈNES EN α D'UN GROUPE ATTRACTEUR	65
4.1.	Halogènes	65
4.2.	Alkylation en α	66
4.3.	Autocondensation	66
5.	RÉACTIONS RADICALAIRES	67
5.1.	Réactions de substitution	67
5.2.	Réactions d'addition	68
5.3.	Réactions en présence du tributylstannane	69
5.4.	Règles de cyclisation de Baldwin	70
6.	ACIDITÉ – BASICITÉ	72
7.	EXERCICES	72
CHAPITRE V : AMÉNAGEMENT FONCTIONNEL		79
1.	OXYDATIONS	81
1.1.	Substitutions oxydantes	82
1.2.	Additions oxydantes	89
1.3.	Éliminations oxydantes	92
1.4.	Oxydations mixtes	92
1.5.	Duplications oxydantes	95
1.6.	Dégradations oxydantes	95
1.7.	Oxydation au niveau d'hétéroatomes	97
2.	RÉDUCTIONS	98
2.1.	Substitutions réductrices	99
2.2.	Additions réductrices	103
2.3.	Éliminations réductrices	108
2.4.	Réductions mixtes	110
2.5.	Duplications réductrices	110
2.6.	Réduction au niveau d'hétéroatomes	111
2.7.	Addendum : réduction par les hydrures mixtes	112
3.	EXERCICES	113
4.	EXERCICES DE RÉTROSYNTHÈSE	115
CHAPITRE VI : AUXILIAIRES DE SYNTHÈSE		121
1.	GROUPES PROTECTEURS	121
1.1.	Groupes protecteurs d'alcynes	122
1.2.	Groupes protecteurs d'alcools	122
1.3.	Groupes protecteurs de phénols	125
1.4.	Groupes protecteurs d'amines	125

1.5.	Groupes protecteurs de carbonyles	126
1.6.	Groupes protecteurs d'acides carboxyliques	126
1.7.	Méthodologie	127
2.	COMPOSÉS ORGANOSOUFRÉS	128
2.1.	Carbanions à partir de thioacétals variés	129
2.2.	Carbanions à partir de sulfures	130
2.3.	Carbanions à partir de sulfoxydes	131
2.4.	Carbanions à partir de sulfones	131
3.	COMPOSÉS ORGANOSILYLÉS	132
3.1.	Synthèses d'organosilylés	132
3.2.	Synthèses de silyléthers	133
3.3.	Carbanions α stabilisés par le silicium	134
3.4.	Carbocations β stabilisés par le silicium	134
3.5.	Substitutions sur les arylsilanes	135
3.6.	Réactions des époxydes	135
3.7.	Migration du silicium à l'oxygène	136
4.	COMPOSÉS ORGANOSÉLÉNIDES	136
4.1.	Création d'une double liaison par arrachement d'un hydrogène en α d'un groupe attracteur	136
4.2.	Création d'une double liaison sans arrachement d'un hydrogène	137
4.3.	Oxydation allylique	137
5.	ORGANOBORANES	138
6.	ORGANOPHOSPHORÉS	141
7.	SYNTHÈSES À L'AIDE DES MÉTAUX DE TRANSITION	142
7.1.	Hydroformylation	142
7.2.	Carboxylation	142
7.3.	Carbonylation	142
7.4.	Décarboxylation	143
7.5.	Alkylation allylique	143
7.6.	Réarrangement	143
7.7.	Isomérisation	143
7.8.	Cyclisation	143
7.9.	Oxydation	144
7.10.	Réduction	144
7.11.	« Carbénoïdes »	144
8.	EXERCICES	145
9.	EXERCICES DE RÉTROSYNTHÈSE	151
CHAPITRE VII : ÉTUDE DES DÉCONNEXIONS		153
1.	CRÉATION DE SYNTHONS	153
2.	SYNTHONS ACCEPTEURS	154
2.1.	Carbocations	154
2.2.	Synthon accepteurs en rétrosynthèse	154
3.	SYNTHONS DONNEURS	155
4.	SYNTHONS ILLOGIQUES OU INVERSION DE POLARITÉ	156
4.1.	Anion acyle	158
4.2.	Anion β -acylvinyle	159

5. SYNTHONS STABILISÉS	161
6. DIANIONS	161
7. SYNTHONS RADICALAIRES	162
8. DÉCONNEXION HÉTÉROATOMIQUE NÉGATIVE	162
8.1. Déconnexion d'un halogène	163
8.2. Déconnexion d'un oxygène	167
8.3. Déconnexion d'un soufre	171
8.4. Déconnexion d'un azote	172
9. DÉCONNEXION HÉTÉROATOMIQUE POSITIVE	175
9.1. Déconnexion de l'hydrogène	175
9.2. Déconnexion d'un métal	179
9.3. Déconnexion d'un métalloïde	180
9.4. Double déconnexion	180
10. EXERCICES	181
CHAPITRE VIII : DÉCONNEXIONS FONCTIONNELLES	190
1. DÉCONNEXIONS MONOFONCTIONNELLES	190
1.1. 1,1-Déconnexion	190
1.2. 1,2-Déconnexion	194
1.3. 1,3-Déconnexion	196
1.4. Déconnexion & métathèse	197
2. DÉCONNEXIONS POLYFONCTIONNELLES	198
2.1. 1,2-Déconnexion	199
2.2. 1,3-Déconnexion	205
2.3. 1,4-Déconnexion	211
2.4. 1,5-Déconnexion	214
2.5. 1,6-Déconnexion	218
2.6. 1,7-Déconnexion	220
3. EXERCICES	220
CHAPITRE IX : FORMATION DE CYCLES	226
1. FACTEURS CONTRÔLANT LA TAILLE DES CYCLES	226
2. TECHNIQUES DE FORMATION DES CYCLES	227
2.1. Réactions intramoléculaires	227
2.2. Réactions intermoléculaires	228
2.3. Taille des cycles	229
3. TECHNIQUES DE DÉCONNEXION DE CIBLES CONTENANT DES CYCLES	230
3.1. Cibles ayant un cycle	230
3.2. Cibles ayant plusieurs cycles	231
4. CARBOCYCLES	232
4.1. Cycles carbonés à trois chaînons	232
4.2. Cycles à quatre chaînons	235
4.3. Cycles à cinq chaînons	236
4.4. Cycles à six chaînons	239
4.5. Cycles de grande taille	243
4.6. Formation des cycles par contraction	244
4.7. Formation des cycles par expansion	245

4.8. Ouverture des cycles	247
5. FORMATION D'HÉTÉROCYCLES	248
5.1. Méthodologie de formation	248
5.2. Azacycles	248
5.3. Oxacycles	261
6. EXERCICES	266
CHAPITRE X : RÉARRANGEMENTS	272
1. RÉARRANGEMENT AFFECTANT DES ATOMES DE CARBONE DÉFICIENT EN ÉLECTRONS	272
1.1. RÉARRANGEMENT [1,2]	272
1.2. RÉARRANGEMENT DE COMPOSÉS FONCTIONALISÉS	273
2. RÉARRANGEMENT AFFECTANT DES ATOMES D'OXYGÈNE DÉFICIENT EN ÉLECTRONS	275
3. RÉARRANGEMENT AFFECTANT DES ATOMES D'AZOTE DÉFICIENT EN ÉLECTRONS	276
4. RÉARRANGEMENT DES ACYLCARBÈNES	278
5. RÉARRANGEMENT AFFECTANT DES SYSTÈMES ENRICHIS EN ÉLECTRONS	279
6. EXERCICES	282
7. EXERCICES DE RÉTROSYNTHÈSE	286
CHAPITRE XI : RÉACTIONS PÉRICYCLIQUES	289
1. RÉARRANGEMENTS SIGMATROPIQUES	289
1.1. MIGRATION DE L'HYDROGÈNE	290
1.2. RÉARRANGEMENTS SIGMATROPIQUES [3,3]	290
1.3. RÉARRANGEMENTS SIGMATROPIQUES [1,2]	293
1.4. RÉARRANGEMENTS SIGMATROPIQUES [2,3]	294
2. RÉACTIONS ÉLECTROCYCLIQUES	295
3. CYCLOADDITIONS	295
3.1. CYCLOADDITIONS [2+2]	296
3.2. CYCLOADDITIONS [4+2]	297
4. ÈNE-RÉACTIONS	299
5. EXERCICES	299
6. EXERCICES DE RÉTROSYNTHÈSE	301
CHAPITRE XII : MÉTHODOLOGIE & APPLICATIONS	304
1. EXEMPLES DE RÉTROSYNTHÈSE EN SÉRIE AROMATIQUE	304
1.1. Premier exemple	304
1.2. Deuxième exemple	304
2. EXEMPLES DE RÉTROSYNTHÈSE EN SÉRIE ALIPHATIQUE	305
2.1. Premier exemple	305
2.2. Deuxième exemple	305
2.3. Troisième exemple	306
3. EXEMPLES DE RÉTROSYNTHÈSE DE PRODUITS NATURELS SIMPLES	306
3.1. Rétrosynthèse de la carvone	306
3.2. Rétrosynthèse du cadinène	307
3.3. Rétrosynthèse de l'actinidiolide	307

3.4.	Rétrosynthèse du santalène	308
3.5.	Rétrosynthèse de la preussine	308
3.6.	Rétrosynthèse de l'argentilactone	309
3.7.	Rétrosynthèse de l'isorétronécanol	309
3.8.	Rétrosynthèse de la bigelovine	310
3.9.	Rétrosynthèse de la pumiliotoxine	310
3.10.	Rétrosynthèse du sativène	311
3.11.	Rétrosynthèse de l'acide shikimique	311
3.12.	Rétrosynthèse de la vétivone	312
3.13.	Rétrosynthèse de l'isopétasol	313
3.14.	Rétrosynthèse du gyridinal	313
4.	EXEMPLES DE RÉTROSYNTHÈSE DE PRODUITS NATURELS COMPLEXES	314
4.1.	Rétrosynthèse de la mescaline	314
4.2.	Rétrosynthèse de l'épibatine	315
4.3.	Rétrosynthèse de la tumérone	315
4.4.	Rétrosynthèse de la <i>cis</i> -jasmone	317
4.5.	Rétrosynthèse du capnellène	319
5.	EXERCICES	321
CHAPITRE XIII : APPLICATIONS		328
1.	RÉTROSYNTHÈSE D'UN STÉROÏDE	328
2.	RÉTROSYNTHÈSE D'UNE PROSTAGLANDINE	330
3.	RÉTROSYNTHÈSE D'UN SESQUITERPÈNE	331
4.	RÉTROSYNTHÈSE DU TAXOL	335
5.	RÉTROSYNTHÈSE DE LA CORTISONE	339
6.	EXERCICES	342
7.	CORRIGÉS	345
TABLEAUX DE RÉTROSYNTHÈSE		354
ABRÉVIATIONS & ACRONYMES UTILISÉS EN CHIMIE ORGANIQUE		363
INDEX		368