

## **PLAN du cours STRATEGIE de SYNTHÈSE (12 séances)**

### Cours Retrosynthèse

#### **1. Principes généraux (déconnexion C-C, C-X)**

#### **2. Les coupures simples**

- 2.1 alcools
- 2.2 alcènes
- 2.3 aromatiques
- 2.4 dérivés carbonylés

#### **3. Les doubles déconnexions**

- 3.1 composés fonctionnels 1-3
- 3.2 composés fonctionnels 1-5
- 3.3 composés fonctionnels 1-2
- 3.4 composés fonctionnels 1-4
- 3.5 composés fonctionnels 1-6

# PLAN du cours Stéréochimie et Synthèse Asymétrique (6 séances)

Pré-requis

## **I. Généralités**

Chiralité, prochiralité, synthèse stéréosélective, Induction asymétrique: Profil énergétique

## **II. Détermination des configurations**

Introduction

1. Corrélation chimique
2. Par des méthodes empiriques
  - 2.1 Modèle de Horeau
  - 2.2 Modèle de Prélog

## **III. Approche pour obtenir des composés optiquement purs**

1. Dédoublage d'un racémique (résolution d'un racémique)
2. Utilisation des enzymes
3. Dédoublage cinétique (La méthode de Horeau, époxydation asymétrique d'alcools allyliques secondaires Sharpless)
4. Utilisation de matières premières chirales (Le modèle de Felkin-Anh, Le modèle de Cram chélaté)
5. Synthèse asymétrique

## **IV. Synthèse asymétrique diastéréosélective**

1. Principe général, Auxiliaires chiraux
2. Alkylation diastéréosélective d'aldéhydes et de cétones
3. Alkylation de dérivés d'acides carboxyliques (Evans, Meyer, Oppolzer, dialkylation de Meyers)
4. Les additions conjuguées sur les dérivés d'acide,
5. Addition conjuguée sur les cétones  $\alpha,\beta$ -éthylénique
6. Condensation aldolique
7. Cycloaddition 4+2

## **V. Utilisations de réactifs chiraux**

1. Réduction de cétones prochirales (Le BINAL-H, 2,5-diméthylborolane, l'Alpine borane, DIPCI)
2. Réduction de doubles liaisons prochirales
  - 2.1 Hydrogénation des oléfines
  - 2.2 Hydroboration des oléfines
3. Oxydation des oléfines  
Epoxydation énantiosélectives des alcools allyliques  
Epoxydation énantiosélectives des oléfines  
Réaction de cis dihydroxylation

## **Ouvrages conseillés**

E. L. Eliel, S.H. Wilen, M. P. Doyle Basic Organic Stereochemistry, Wiley Interscience  
J. Seyden-Penne Synthèse et catalyse asymétrique, CNRS Editions

Table 23.2 Some available 1,2-Difunctionalised compounds

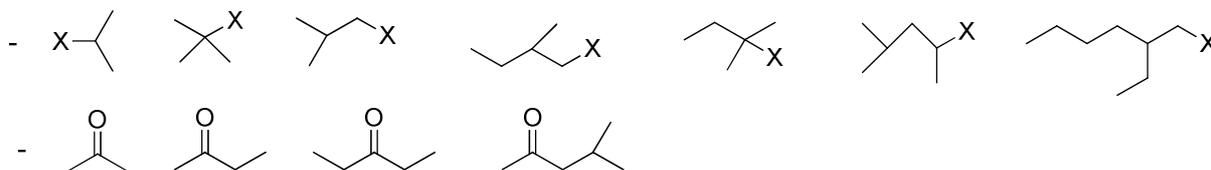
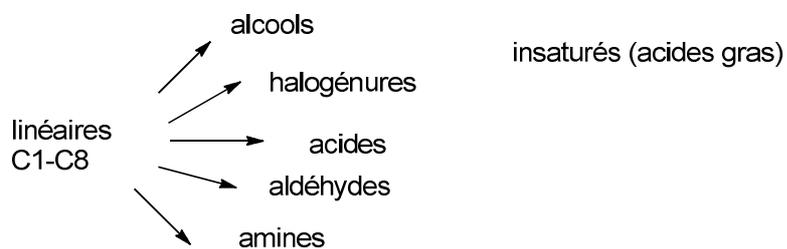
	Oxalic acid (also esters and acid chloride)		Glyoxal (as aqueous solution)		Diacetyl
	Glyoxylic acid (.H <sub>2</sub> O)		Pyruvic acid		Chloroacetyl chloride
	Glycolic acid (.H <sub>2</sub> O)		Lactic acid		Tartaric acid (±) and meso
	Wide range of naturally occurring α-amino acids, R = Alk, Ar etc.				
	(See Chapter 16)		Acetoin		Phenylglyoxal
	Benzoin (see Chapter 23)		Benzil		Benzilic acid
	Glycol		Ethanolamine		Ethylenediamine

Table 25.1 Some available 1,4-Difunctionalised Compounds

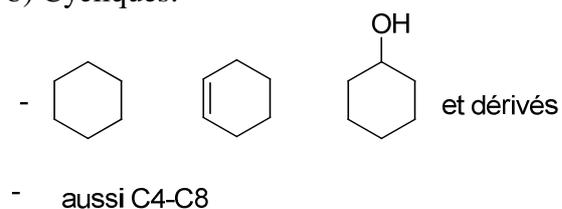
	Butane-1,4-diol		cis-Butene diol (Chapter 16)		Butyne diol
	Amines and halides Putrescine		X: X = Br, Cl		
	γ-Substituted ketones (Chapter 25)		Butyrolactone		Glutamic acid
	Succinic acid and derivatives		Succinic anhydride		Maleic anhydride
	Various furans		Especially furfuraldehyde (Chapter 40)		Its reduction products, e.g.:
	Fumaric acid and derivatives		Levulinic acid		Acetonyl acetone
	Dibenzoyl ethylene		3-Benzoyl propionic acid		

## Matières premières simples disponibles monofonctionnelles

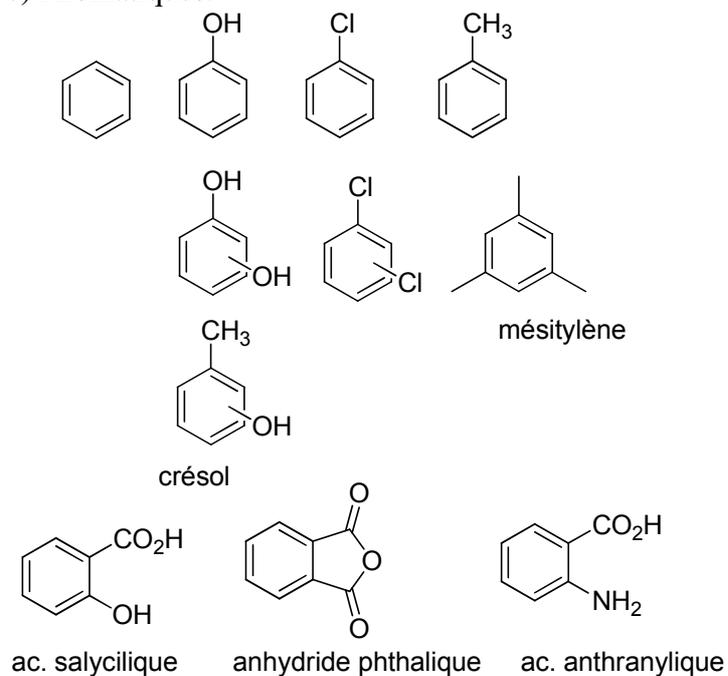
a) non cycliques



b) Cycliques:



c) Aromatiques:

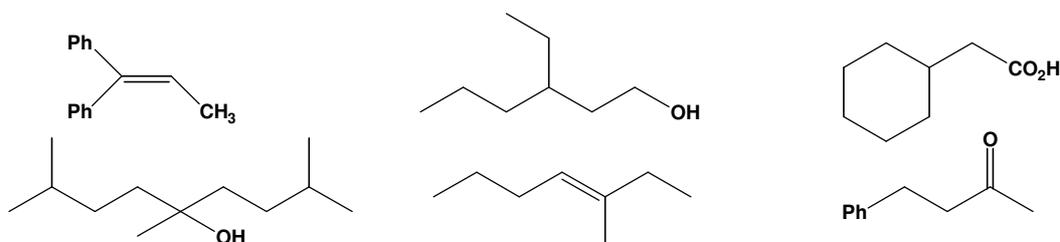


MASTER CHIMIE

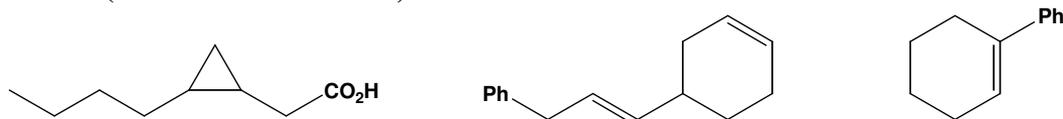
SYNTHESE ORGANIQUE  
STRATEGIE DE SYNTHESE

EXERCICES

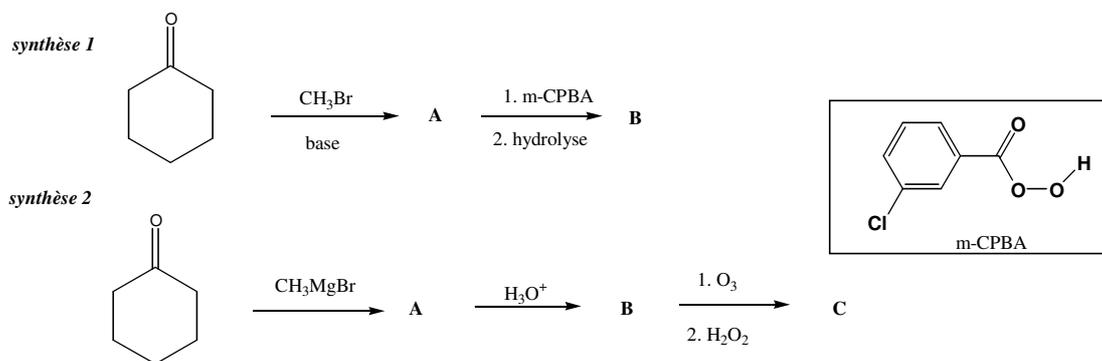
I - Donner un schéma de synthèse pour les composés suivants : (cours alcools)



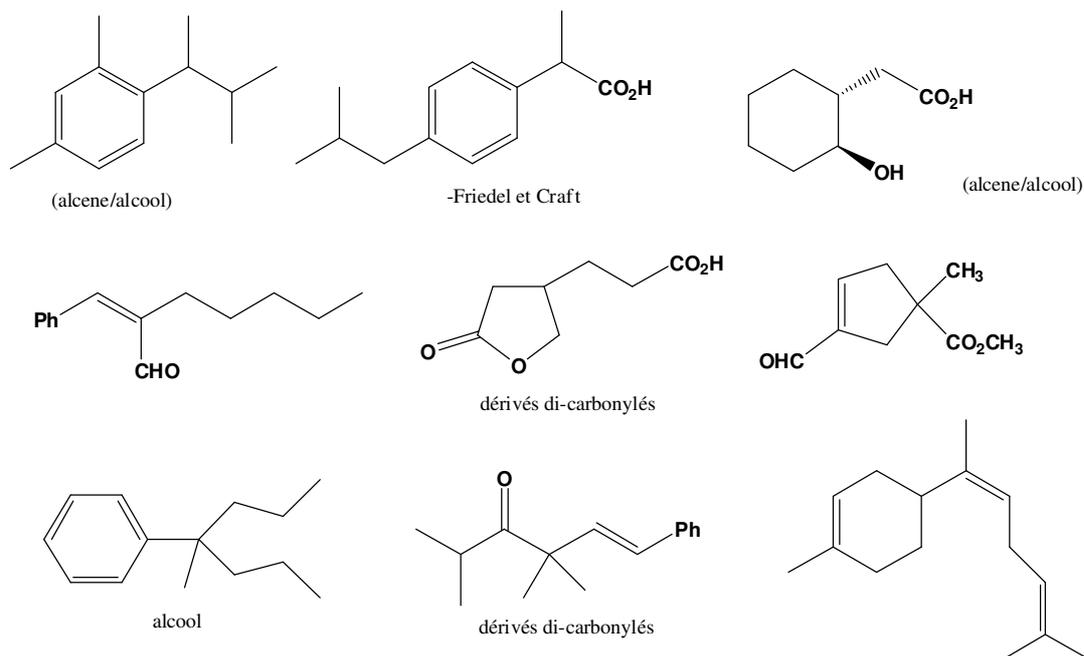
II – Donner un schéma de rétrosynthèse pour les 3 composés suivants puis donner le schéma de synthèse correspondant en donnant le maximum de précisions sur les réactifs utilisés (cours alcenes/alcools)



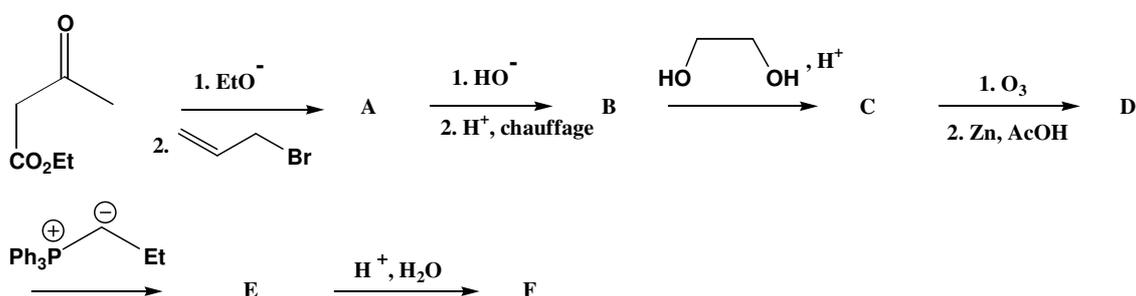
III - Donner la structure des composés de chacune des deux synthèses suivantes :



IV – Donner les schémas de rétrosynthèse puis de synthèse des composés suivants :



V - Soit la synthèse suivante du composé F.

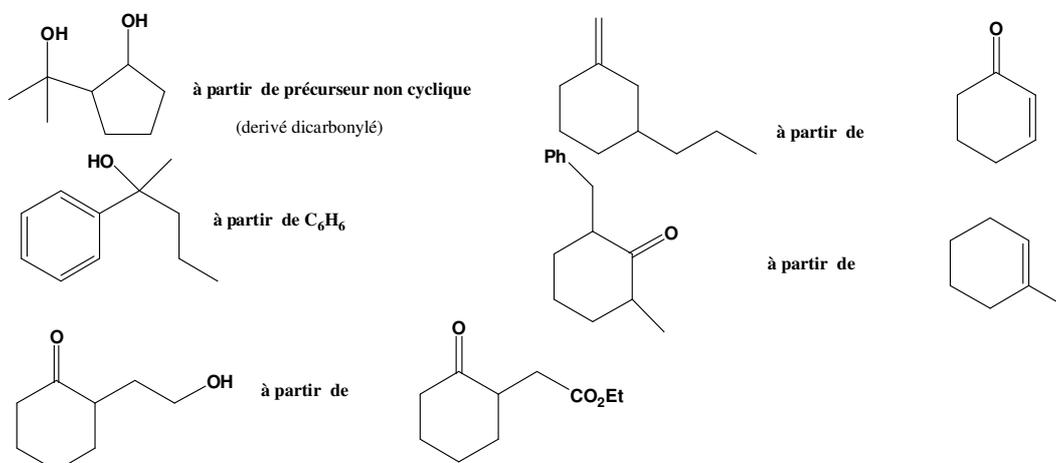


On vous demande de répondre aux questions suivantes:

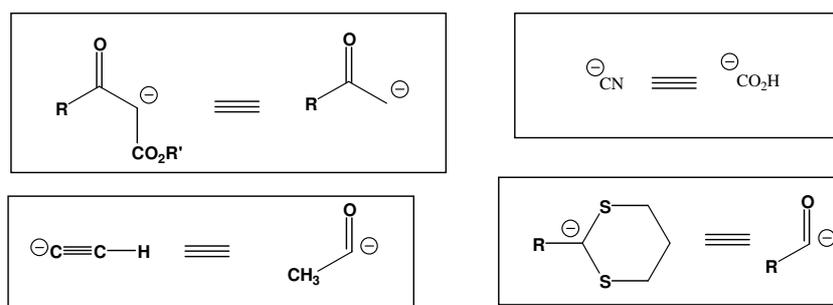
1. Donner la structure des composés A à F.
2. Sachant que la réaction de Wittig est conduite à basse température, quelle est la géométrie de la double liaison formée ?

Indiquer comment est préparée la molécule de départ, l'acétoacétate d'éthyle.

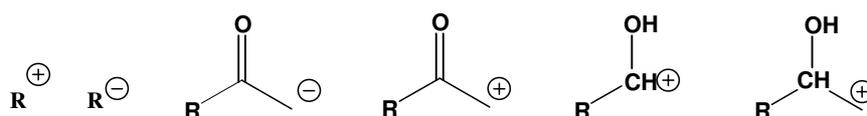
VI- Proposer un schéma de rétrosynthèse pour les molécules ci-dessous selon les indications fournies :



VII - Justifier l'équivalence indiquée pour chacun des 4 couples de fragments suivants :



VIII - Donner l'équivalent synthétique de chacun des 6 fragments suivants :

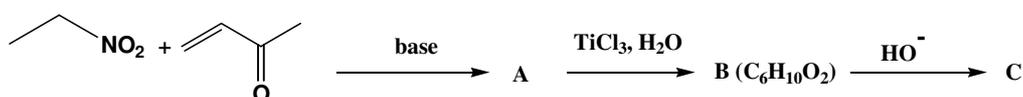


IX – Donner 3 méthodes de synthèse de la heptan-2-one.

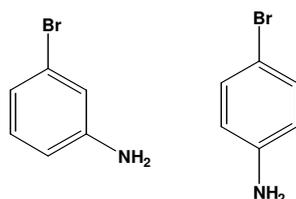
X - Cet exercice porte sur l'intérêt de la fonction  $\text{-NO}_2$  en synthèse: on sait que  $\text{NO}_2$  est précurseur de  $\text{NH}_2$ , mais aussi de  $\text{CO}$  (dans un cas bien précis).

### Applications

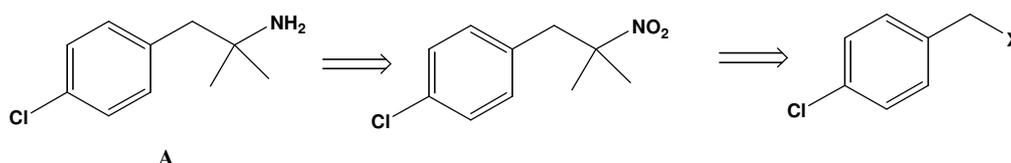
1. Donner la structure des composés A à C de la synthèse suivante :



2. Donner le détail de la synthèse des deux bromoanilines suivantes :



3. Proposer la synthèse du composé **A** en partant de l'analyse rétrosynthétique indiquée ci-dessous :



### XI – Série d'exercices des Annales 2008

**Exercice n°1** Soit la cyclohexanone (composé **A**)

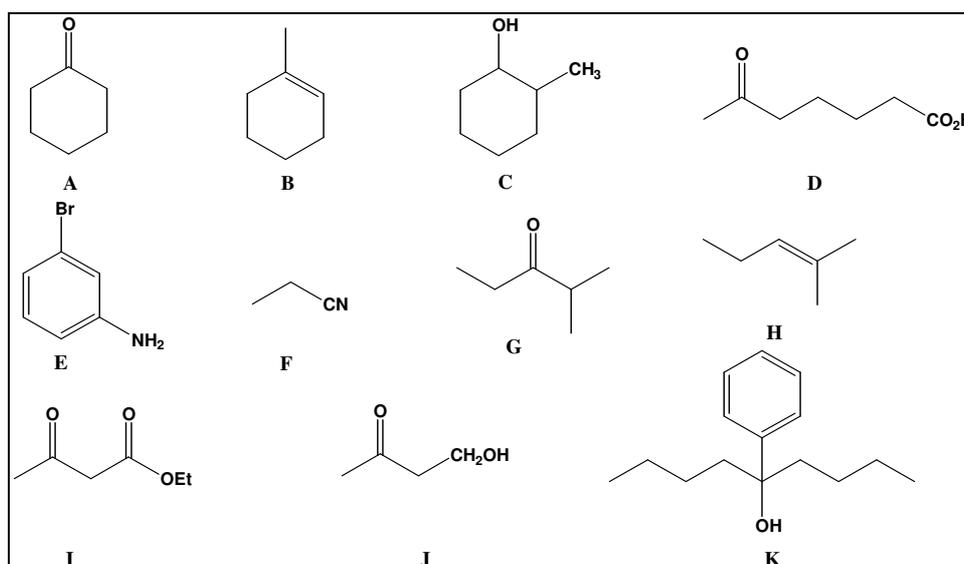
1. Montrer qu'à partir de la cyclohexanone on peut préparer le composé **B** en 2 étapes et le composé **C** en 3 étapes.
2. Montrer que l'on peut préparer le composé **D** à partir de la cyclohexanone en 3 étapes.

**Exercice n° 2 :** Décrire la préparation de la *mé*ta-bromoaniline (composé **E**) à partir du benzène (3 étapes).

**Exercice n° 3 :** Décrire la préparation de **G** à partir du propionitrile **F** (1 étape), puis du composé **H** à partir de **G** (2 étapes).

**Exercice n° 4 :** Décrire la préparation du composé **I** (1 étape) puis du composé **J** à partir de **I** (3étapes).

**Exercice n° 5 :** Décrire la préparation du composé **K** (1étape).



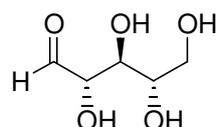
**Note :** les hydrolyses en fin de réaction ne sont pas comptées dans les étapes.

# Master Chimie et Matériaux

## TD Synthèse asymétrique, stéréochimie

### Exercice 1.

On considère le substrat ci-dessous. Indiquez la configuration des centres asymétriques. L'aldéhyde subit une réduction, le composé obtenu est-il chiral ?



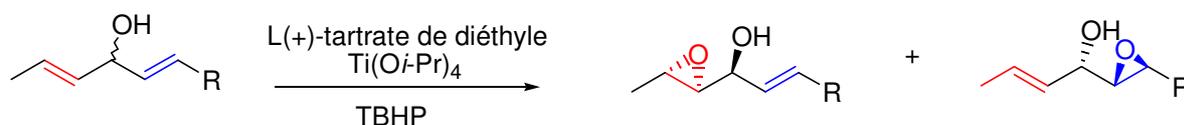
### Exercice 2. Détermination d'un excès énantiomérique.

On mesure le pouvoir rotatoire d'une solution de 2,75g de sec-butylamine dans 20ml de cyclohexane. L'angle de déviation du plan de polarisation de la lumière est  $\alpha = +1,98^\circ$ . En déduire la configuration absolue de l'énantiomère majoritaire ainsi que l'excès énantiomérique. Donner en perspective de Cram la représentation de cet énantiomère.

On donne : Longueur de la cuve :  $L = 2\text{dm}$   
 $S(+)$  :  $[\alpha]_D^{20} = +7,5$   
 $R(-)$  :  $[\alpha]_D^{20} = -7,5$   
 et on rappelle que :  $\alpha = [\alpha].L.C$

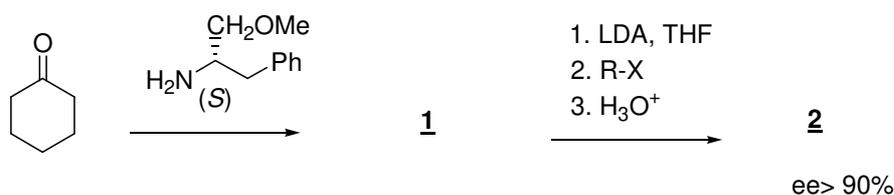
### Exercice 3 : Le dédoublement cinétique parallèle.

Justifier la configuration des deux époxyalcools obtenus



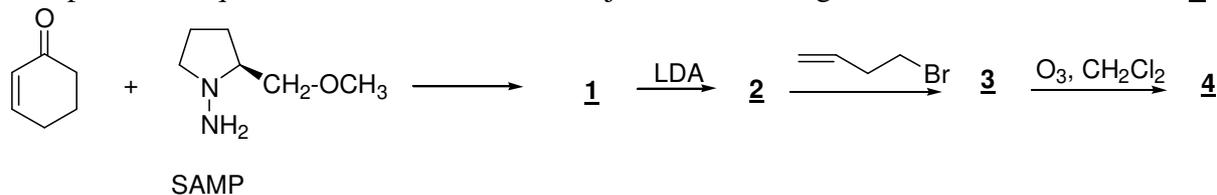
### Exercice 4 : alkylation diastéréosélective

Indiquez la structure du composé **1**. Après avoir précisé la conformation de l'énolate intermédiaire vous justifierez la configuration de la cétone chirale **2**.



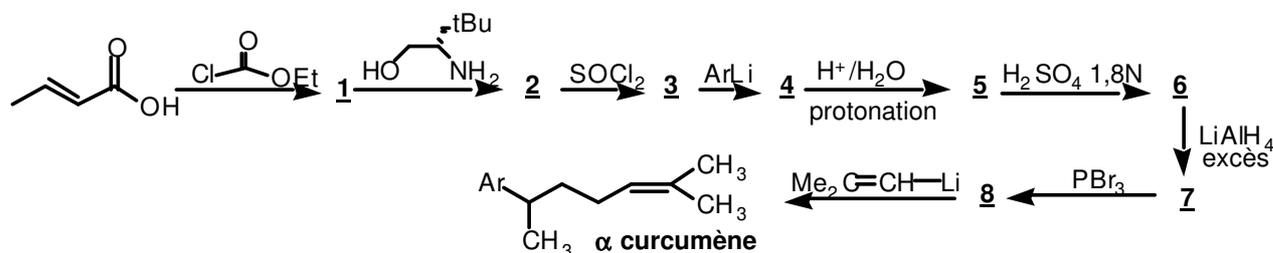
### Exercice 5 : alkylation diastéréosélective (SAMP)

Complétez la séquence réactionnel suivante et justifiez la configuration de la cétone chirale **4**.



### Exercice 6 : addition conjuguée (oxazoline) Avril 2001:

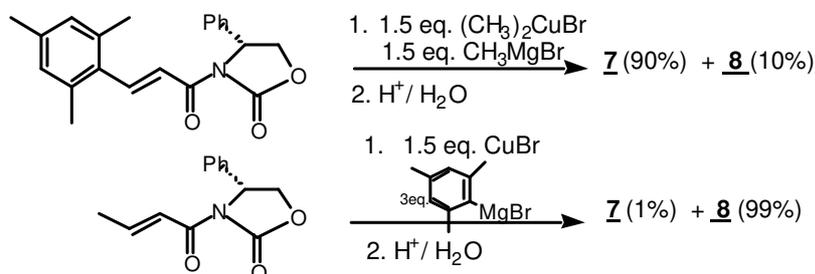
L' $\alpha$  curcumène est le principal constituant d'une huile isolée de rhizomes de *Curcuma aromatica* Salisb. Une synthèse asymétrique de cette substance a été réalisée par Meyers (J. Org. chem., **1997**, 62, 5219) de la manière suivante :



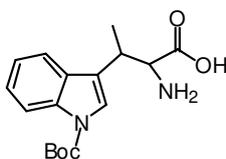
- Compléter le schéma réactionnel en précisant la stéréochimie des composés **1** à **8**.
- Justifier à l'aide d'une représentation détaillée la configuration du centre stéréogène créé dans l'étape d'induction asymétrique.
- Préciser la configuration du centre asymétrique de  $\alpha$ -curcumène.

### Exercice 7 : (cf cours)

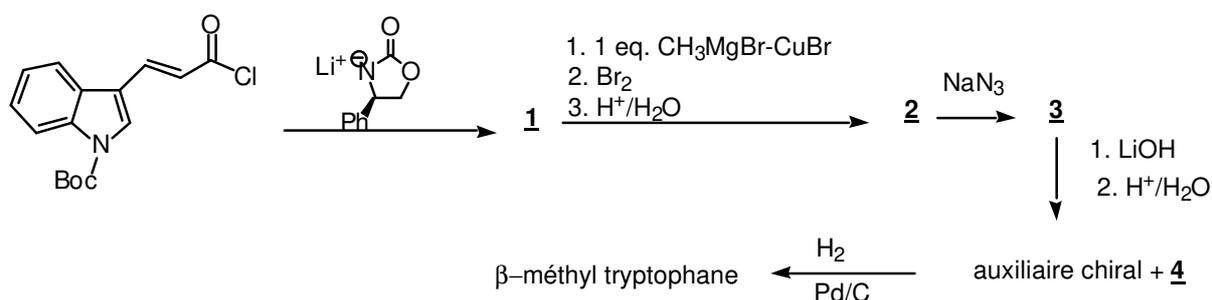
Déterminer la stéréochimie des composés **7** et **8** et justifier leur proportion.



### Exercice 8. Le $\beta$ -méthyltryptophane optiquement actif



a été obtenu en utilisant une oxazolidinone comme auxiliaire chiral. La synthèse totale de cet aminoacide est présentée ci-dessous :



On demande de

- Proposer une méthode de préparation de l'oxazolidinone.
- Compléter le schéma réactionnel en précisant la géométrie spatiale des divers composés préparés.
- Justifier lors de la transformation de **1** à **2**, la conformation réactive de **1**, la face par laquelle le nucléophile attaque, la configuration des deux centres asymétriques créés.

Lors du passage de **2** à **3**, préciser la stéréochimie de la réaction.

- Indiquer la configuration des deux centres asymétriques du  $\beta$ -méthyltryptophane chiral synthétisé.

### Exercice 9: Dihydroxylation asymétrique

Pour la synthèse de l'ibuprofène décrite ci-dessous, donner la structure des différents intermédiaires avec leurs stéréochimies. Quel énantiomère de l'ibuprofène est ainsi obtenu?

