

CHAPITRE I

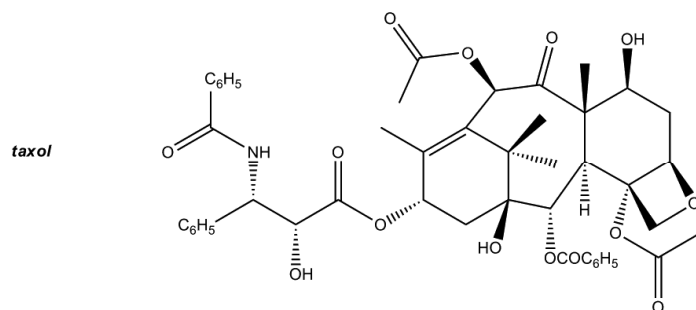
ANALYSE & LOGIQUE DE LA SYNTHÈSE

1. PRÉSENTATION

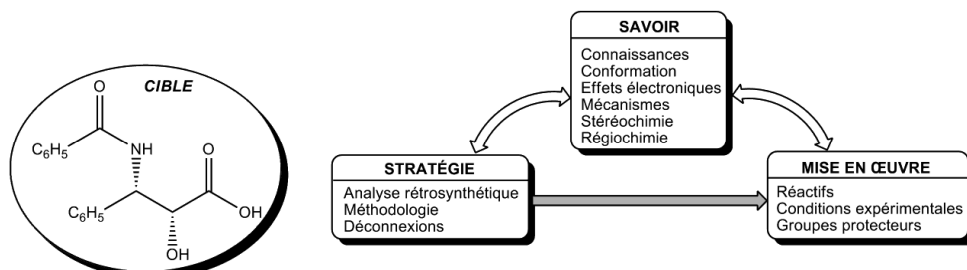
Aux États-Unis dans le début des années *soixante*, les statistiques de décès par maladie montrent que le cancer en est le deuxième responsable. Aussi le *National Cancer Institute (NCI)* initie un vaste programme de recherches pour la découverte de nouvelles molécules actives contre cette terrible maladie.

Le *NCI* soutient les laboratoires, qui à partir de substances naturelles (plantes, racines, feuilles, fleurs, écorce...) isolent de nouveaux composés.

Un peu plus de 110 000 composés seront extraits de 35 000 plantes entre 1960 et 1980. De l'ensemble de ces molécules, il se trouve que le taxol est de loin le composé le plus actif par ses propriétés anti-tumorales et anti-leucémiques.



Le taxol est laborieusement extrait de l'écorce du *Taxus brevifolia* (if du pacifique). La récolte de l'écorce de cet arbre entraîne sa disparition. Pour obtenir un kilogramme de taxol, il faut recueillir 10 000 kilogrammes d'écorce ce qui cause la perte de trois milles arbres. Aussi pour éviter ce désastre écologique, de nombreux chimistes vont se lancer dans la synthèse de cette molécule active et efficace dans la lutte contre le cancer. Cette volonté de préserver la nature a permis l'essor de la synthèse organique de composés aux structures les plus complexes. L'objectif de la synthèse totale est l'élaboration de molécules souvent appelées molécules cibles (ou cibles) à partir de composés commerciaux peu onéreux.



Avant d'entreprendre la synthèse d'une telle molécule, il faut établir un plan qui doit prendre en compte tous les paramètres disponibles. Une réflexion sereine aboutit ensuite à une stratégie à mettre en œuvre, l'étape ultime étant le processus opératoire.

2. CHOIX DU PLAN DE SYNTHÈSE

La synthèse totale d'une molécule organique complexe nécessite d'abord une profonde réflexion. En effet, le chimiste se trouve comme un général face à sa carte d'état-major, connaissant la position de ses troupes, celle de ses adversaires et cherchant la meilleure stratégie pour remporter la bataille. C'est un peu le même problème pour le chimiste ; il connaît les matières premières disponibles (catalogues commerciaux), les réactions de la chimie organique (environ 50 000) et les réactifs, à lui de définir la meilleure stratégie pour accomplir sa mission.

Une synthèse est la réalisation d'une séquence de réactions chimiques. Une réaction en chimie organique est un assemblage, ou un réarrangement, ou une coupure d'un certain groupe d'atomes. La connaissance des mécanismes des réactions organiques est indispensable pour une bonne démarche de synthèse organique.

2.1. PLANNING DE LA SYNTHÈSE

La synthèse totale d'une cible représente un investissement considérable en temps, en énergie et en effort financier. En moyenne, un composé d'intérêt pharmacodynamique demande de 3 à 5 ans de recherche pour une mise sur le marché.

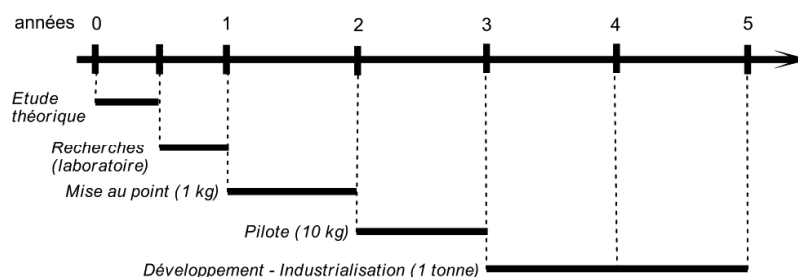


Tableau 1.1 : diagramme recherche / temps pour la mise sur le marché.

2.2. ARCHITECTURE DE LA SYNTHÈSE

2.2.1. Rendement

Pour aborder la synthèse totale d'une molécule organique il faut procéder par une démarche *rétrosynthétique* (ou *anti-synthétique*) dans laquelle on recherche un précurseur de chaque fonction et de chaque enchaînement.

Le plan de synthèse doit tenir compte des moyens connus, et prévoir des positions de repli en cas d'échec, c'est-à-dire prévoir des solutions de rechange. En d'autres termes, le chimiste de synthèse doit reconnaître les caractéristiques structurales importantes de la cible et étudier toutes les solutions possibles aux problèmes que vont soulever la construction du squelette, l'implantation des fonctions, l'élaboration des éléments structuraux particuliers tels que double liaison dans une géométrie donnée, centres asymétriques dans des configurations relatives déterminées, jonctions de cycle. Tout cela sans perdre de vue les problèmes de rendements qui conditionnent directement le prix de revient des produits finis. Le succès d'une réaction se mesure par la valeur du rendement, cet aspect est particulièrement important à l'échelle industrielle. Chaque réaction étant supposée avoir un rendement p (%) on constate que le rendement global R diminue au fur et à mesure que le nombre de stades, n , augmente.

$$R = \rho^n$$

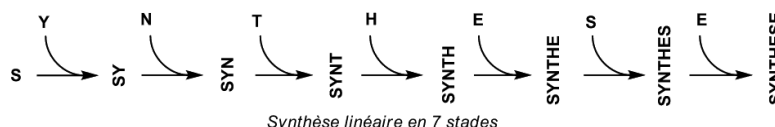
Pour $\rho = 90\%$ à chaque stade, on aboutit au 3^e stade à un rendement $R = 73\%$, au 10^e de 35% et au 40^e de 1%, d'où l'intérêt de choisir une synthèse comportant un nombre aussi réduit que possible de stades successifs (ne pas oublier que la protection d'une fonction et sa régénération constituent deux stades supplémentaires). Dans une synthèse linéaire en 10 étapes, partant de 100 kg de matière première si l'on suppose la masse moléculaire constante, on obtient successivement 90 kg, 81 kg, 73 kg, ... et enfin 35 kg de molécule cible soit une manipulation totale d'environ 685 kg, nécessitant 3 tonnes de solvant et de réactifs divers, de l'énergie (électrique, thermique) et des volumes importants d'effluents à traiter avant de les rejeter dans les égouts.

De ces résultats, on en tire l'axiome majeur de la synthèse organique :

Faire le maximum dans un minimum d'étapes à haut rendement.

2.2.2. Synthèse linéaire

Une synthèse linéaire se fait à partir d'une matière première unique. Une suite de transformations successives plus ou moins longues aboutit à la cible.



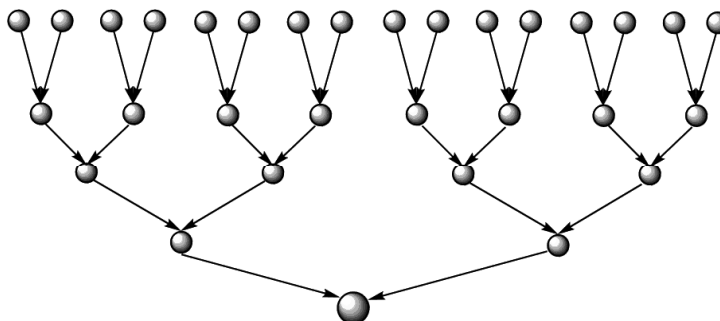
Le schéma suivant montre un exemple de synthèse linéaire en quinze étapes (ou stades). A rendement constant de 90%, pour une synthèse linéaire de 15 étapes on obtient un rendement global de 21%.



C'est peu, et non envisageable pour un laboratoire pharmaceutique. Aussi, il convient de privilégier dans la recherche du plan de synthèse une approche par le biais de synthèses convergentes. Au lieu de partir d'une seule matière première, il convient de réaliser un schéma de synthèse à partir de plusieurs matières premières.

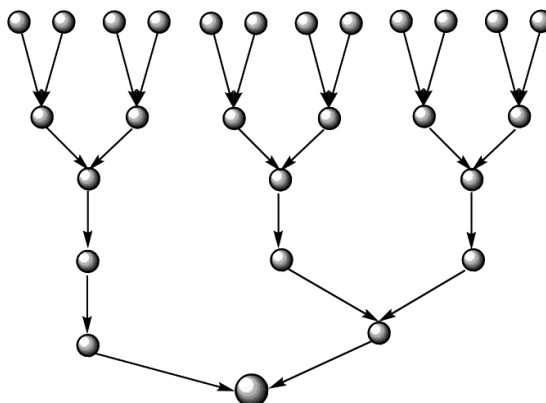
2.2.3. Synthèse convergente

Une synthèse convergente en 15 étapes, rendement moyen de 90%, procure un rendement global de 65% (ce qui équivaut à une synthèse linéaire en 4 étapes).



2.2.4. Synthèse mixte linéaire-convergente

Le schéma suivant de 15 étapes dans une synthèse multistade mixte, à rendement constant de 90%, aboutit à un rendement global de 59% (ce qui équivaut à une synthèse linéaire en 5 étapes).

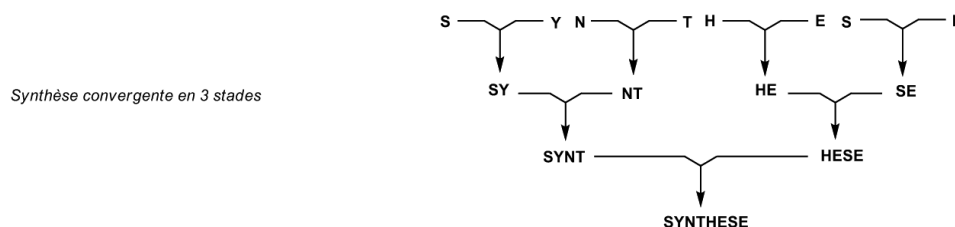


Ces trois arbres de synthèse montrent qu'il convient de privilégier les synthèses convergentes par rapport aux synthèses linéaires étant donné que le rendement global diminue de manière exponentielle quand le nombre de stades croît.

Rendement de chaque stade (%)	Rendement global (%)	
	linéaire	convergente
90	43	73
80	21	51
70	8	34
60	3	22
50	1	13

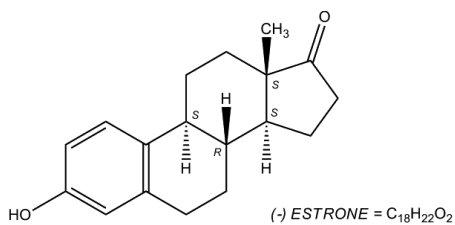
Tableau 1.2 : comparaison des rendements des synthèses convergentes et linéaires

Il devient essentiel de répartir les stades afin que l'arbre soit le plus possible convergent, c'est-à-dire, procéder par l'union de plusieurs molécules deux à deux. Cette disposition est importante, non seulement du point de vue industriel, mais également au laboratoire pour éviter de voir fondre la matière première avant la fin du travail.

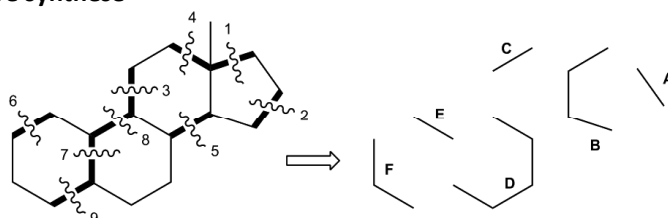


2.3. EXEMPLES D'ÉLABORATION D'UN PLAN DE SYNTHÈSE

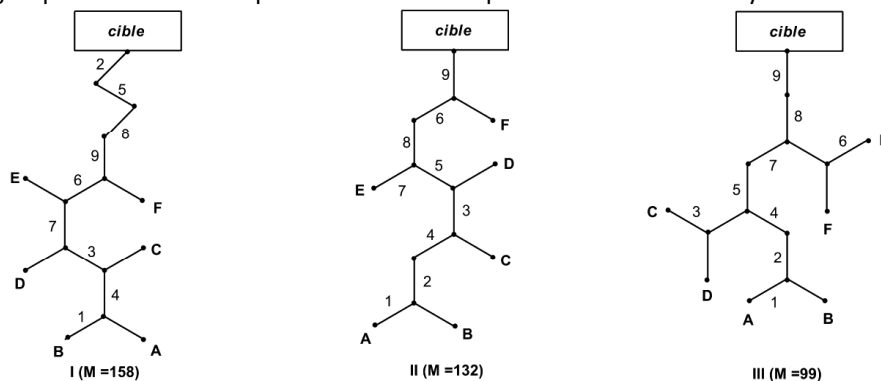
Les principes généraux de la rétrosynthèse d'une molécule assez complexe, l'estrone, vont être mis en évidence sur des schémas qui ont été utilisés par des laboratoires pharmaceutiques concurrents.



2.3.1. Première synthèse

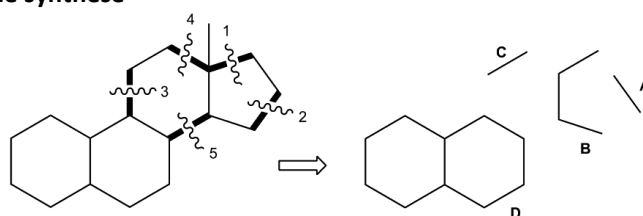


Un groupe industriel chimique aboutit à des coupures conduisant à six synthons.

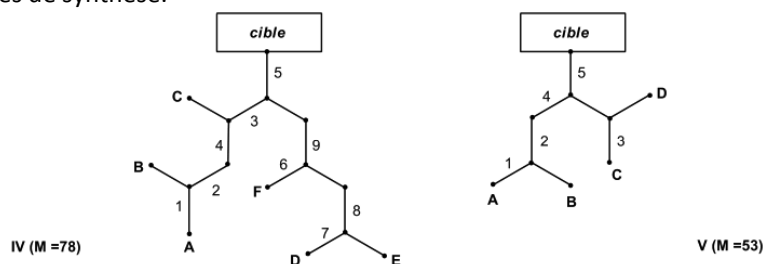


La reconstruction peut s'effectuer en suivant les combinaisons des différents éléments **A**, **B**, ... dans un ordre qui n'est pas indifférent, en effet on peut écrire au moins trois arbres de synthèse.

2.3.2. Deuxième synthèse

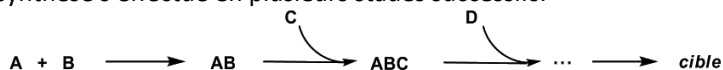


Un autre groupe propose une approche différente. La déconnexion donne 4 synthons, et deux arbres de synthèse.

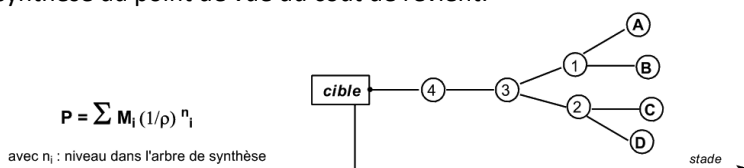


2.4. COMPARAISON DES ARBRES DE SYNTHÈSE

L'examen de l'arbre I permet de remarquer que le produit de départ est graduellement converti par adjonction de B, de C, ... jusqu'à la molécule finale cible : c'est la synthèse linéaire. La synthèse s'effectue en plusieurs stades successifs.



En fait, la masse moléculaire des matières n'est pas constante à chaque stade et pèse principalement dans le choix d'un arbre de synthèse par rapport à un autre. Pour effectuer le bon choix on peut calculer le poids total P de matières premières nécessaire à la synthèse d'UNE MOLE de CIBLE sachant que la plus petite valeur de P fournit la meilleure synthèse du point de vue du coût de revient.



Dans l'arbre V, $P = 1,1$ kg par mole d'estrone tandis que l'arbre I donne $P = 8,6$ kg par mole d'estrone. Des cinq arbres proposés l'arbre V est de loin le meilleur. Pour simplifier les calculs on peut en première approximation, utiliser une formule réduite.

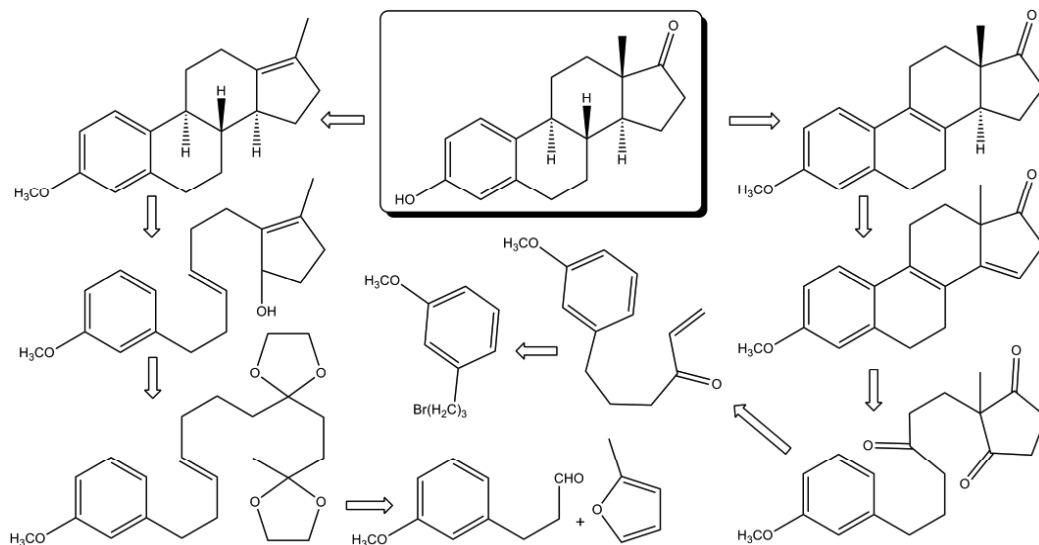
$$M = \sum_i x_i \left(\frac{1}{\rho} \right)^{n_i}$$

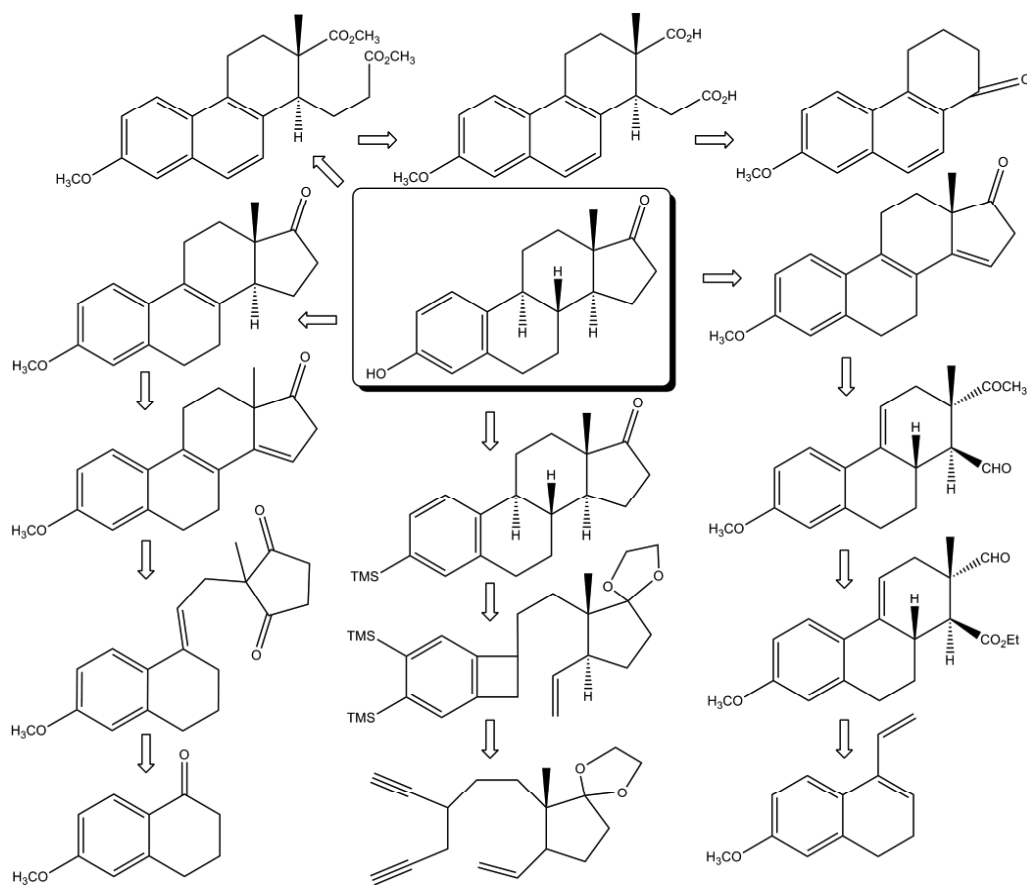
x_i = nombre d'atomes de carbone de la matière première i
 n_i = niveau dans l'arbre de synthèse
 ρ = rendement moyen

Pour les cinq arbres, M a été calculé avec $\rho = 0,75$ ce qui donne un classement :



Applications : six exemples d'analyse rétrosynthétique de l'estrone

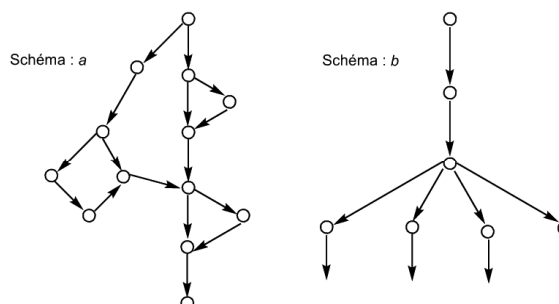




2.5. OPTIMISATIONS D'UN PLAN DE SYNTHÈSE

Un bon schéma de synthèse doit présenter diverses caractéristiques :

- compatibilité des divers réactifs envisagés avec les groupes fonctionnels présents (sinon utilisation de groupements protecteurs)
- flexibilité du schéma (schéma : *a*) qui doit comporter diverses solutions de rechange en cas de difficultés à certains stades
- versatilité (schéma : *b*) pour la préparation de divers produits à partir d'un stade commun



- lorsqu'un réactif onéreux doit être employé, il est préférable de l'utiliser en fin de synthèse

- lorsqu'un stade correspond à un rendement bas (c'est le cas fréquent d'un dédoublement de racémique, $\rho = 50\%$) il convient de placer cette étape aussi près que possible du début du schéma pour éviter une perte de matière première précieuse en fin de synthèse. De plus, il y a intérêt à tenter d'épimériser l'énantiomère rejeté pour recycler les 50 % perdus.

Dans une démarche rétrosynthétique, on vérifiera qu'il existe des exemples assez proches de l'exemple étudié.

3. VOCABULAIRE D'UNE RÉTROSYNTHÈSE

La mise au point du plan de synthèse doit s'effectuer par une analyse rétrosynthétique¹ (ou anti-synthétique). Cette rétrosynthèse consiste à déconnecter² la cible en différents morceaux jusqu'à obtenir des synthons³.



La déconnexion initiale consiste à rechercher les liaisons stratégiques. Ces liaisons se situent souvent à côté d'une fonction, d'une insaturation, d'un cycle,...

SYNTHÈSE	RÉTROSYNTHÈSE
représentée par une simple flèche 	représentée par une double flèche
le procédé est une réaction	le procédé est une transformation
la réaction est obtenue par action d'un réactif sur un produit de départ	la transformation aboutit aux synthons qui permettent ensuite d'aboutir aux produits de départ

La rétrosynthèse n'a de sens que si l'on sait recombinaison les équivalents synthétiques afin de construire la liaison déconnectée, tout en respectant la structure y compris la stéréochimie relative et absolue de la cible à reconstituer.

¹ Analyse rétrosynthétique : processus de coupure de la molécule cible.

² Déconnexion : coupure qui est une opération inverse à une réaction. Clivage imaginaire qui aide à retourner vers les produits commerciaux.

³ Synthon : fragment théorique, habituellement un cation ou un anion, résultant d'une déconnexion, éventuellement un intermédiaire de la réaction. Un synthon, en règle générale, n'a pas d'existence propre il faut chercher un équivalent synthétique.