

## La chimie médicinale au service du traitement de la douleur

La douleur serait à l'origine de près de deux tiers des consultations médicales. C'est pourquoi elle est l'objet de nombreuses études, aussi bien fondamentales que cliniques. Particulièrement active, cette recherche est indispensable pour comprendre plus précisément les mécanismes en jeu dans la douleur et, ainsi, permettre l'élaboration de nouveaux traitements.

Selon la définition officielle de l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), "la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes". Il est néanmoins possible de décrire le parcours de l'information douloureuse dans l'organisme, par exemple la douleur aiguë provoquée par une coupure brûlante : (i) la brûlure stimule des terminaisons nerveuses localisées au niveau de la peau ; (ii) l'information se propage le long des nerfs nocicepteurs pour être transmise à la moelle épinière au sein de laquelle un arc réflexe détermine le dégagement de la main de la lame ; (iii) elle atteint ensuite le cerveau au niveau duquel le signal est identifié comme une douleur. C'est au niveau du cerveau qu'interviennent les premiers systèmes de modulation de la douleur grâce à la libération de molécules opioïdes qui sont des peptides ou de petites protéines libérés au niveau des terminaisons nerveuses après transport le long de l'axone.

Ce sujet se propose d'étudier quelques molécules endogènes et exogènes actives dans le traitement de la douleur et des voies de synthèse de ces molécules.

### Table des matières

La chimie médicinale au service du traitement de la douleur .....	1
Partie 1 : Molécules endogènes pour le traitement de la douleur .....	2
A. Identification de molécules opioïdes endogènes .....	2
B. Synthèse chimique des peptides endogènes.....	4
B.1. Synthèse de peptides en solution .....	4
B.1.1. Synthèse de dipeptides en solution aqueuse .....	4
B.1.2. Contrôle de la chimiosélectivité et de la régiosélectivité dans la synthèse d'un dipeptide .....	6
B.1.3. Contrôle de la stéréosélectivité de la synthèse peptidique en solvant organique.....	6
B.1.4. Synthèse des enképhalines en solution .....	7
B.2. Synthèse de polypeptides sur support solide .....	9
Partie 2 : Molécules naturelles exogènes pour bloquer les récepteurs de la douleur.....	11
A. Biosynthèse de la Morphine .....	11
B. Une voie de synthèse totale de la morphine.....	13
C. Analyse rétrosynthétique de deux voies de synthèse de la morphine .....	14

## Partie 1 : Molécules endogènes pour le traitement de la douleur

### A. Identification de molécules opioïdes endogènes

En 1974, Hughes et Kosterlitz mettent en évidence que les enképhalines sont capables de bloquer des récepteurs de la douleur au niveau du cerveau comme le font la morphine et d'autres opiacés naturels ou synthétiques (codéine, héroïne,...). Les enképhalines sont obtenues entre autres par le clivage d'une protéine précurseur appelée proenképhaline.

Chaque proenképhaline contient au moins sept séquences de deux enképhalines : la Leu-enképhaline et la Met-enképhaline de formules respectives H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH et H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH. Les peptides sont écrits par convention du côté N terminal vers le côté C terminal.

1) Ecrire la formule semi-développée de la Leu-enképhaline et de la Met-enképhaline et identifier leurs centres stéréogènes.

Les structures primaires de ces deux enképhalines extraites et purifiées ont été étudiées par Résonance Magnétique Nucléaire du proton (RMN-<sup>1</sup>H) et par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS).

Le spectre RMN-<sup>1</sup>H de la Met enképhaline enregistré à 700 MHz et à pH=10 dans D<sub>2</sub>O est reproduit à la Figure 1 et les différents signaux sont présentés dans le Tableau 1.

2) Attribuer les signaux RMN-<sup>1</sup>H des chaînes latérales des acides aminés suivants Tyrosine, Phénylalanine et Méthionine contenus dans la Met-enképhaline.

3) Indiquer les protons de la Met-enképhaline qui ne sont pas observés en RMN-<sup>1</sup>H. Justifier leurs absences.

4) Préciser l'origine du pic à 4,8 ppm et indiquer un moyen de faire disparaître ce pic.

5) Discuter la pertinence de ce seul spectre RMN-<sup>1</sup>H pour s'assurer que le peptide obtenu est la Met enképhaline. Proposer, le cas échéant, des expériences de RMN-<sup>1</sup>H complémentaires permettant de s'assurer de la structure du peptide.

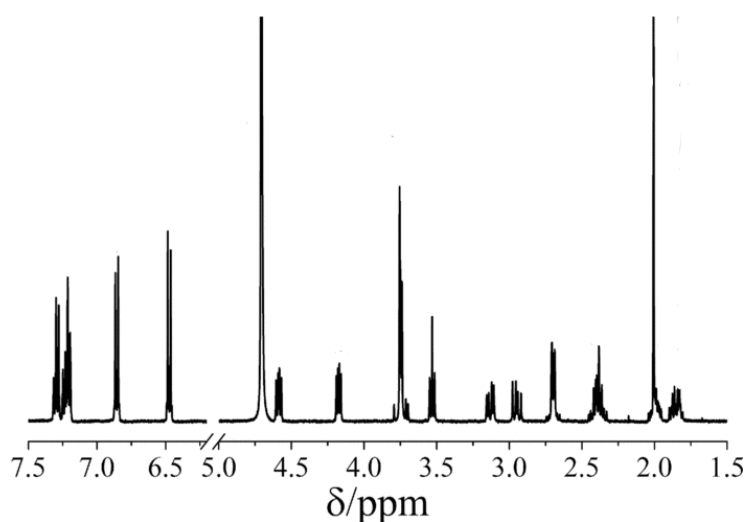


Figure 1. 700 MHz <sup>1</sup>H-NMR spectrum of Met-Enk in pH 10 D<sub>2</sub>O solution.

	Déplacement chimique (ppm)	Multiplicité	Intégration	J <sub>H-H</sub> (Hz)
a	7,20-7,45	multiplet	5	
b	6,80	doublet	2	9
c	6,50	doublet	2	9
d	4,60	doublet de doublet	1	7 et 7
e	4,20	triplet	1	7
f	3,75-3,78	multiplet	4	
g	3,53	triplet	1	6,5
h	3,22	doublet de doublet	1	10 et 7
i	2,98	doublet de doublet	1	10 et 7
j	2,70	doublet	2	6,5
k	2,35-2,45	massif	2	
l	1,95-2,05	massif	3+1	
m	1,80-1,90	massif	1	

Tableau 1. Déplacements chimiques des signaux RMN-<sup>1</sup>H de Met-Enk dans une solution de D<sub>2</sub>O à pH 10.

La seconde technique utilisée pour l'identification de la structure des peptides est la spectrométrie de masse. Plusieurs types d'appareillage peuvent être utilisés. Le spectre de la Figure 2 est obtenu à l'aide d'une source d'ionisation de type électrospray en mode positif.<sup>1</sup>

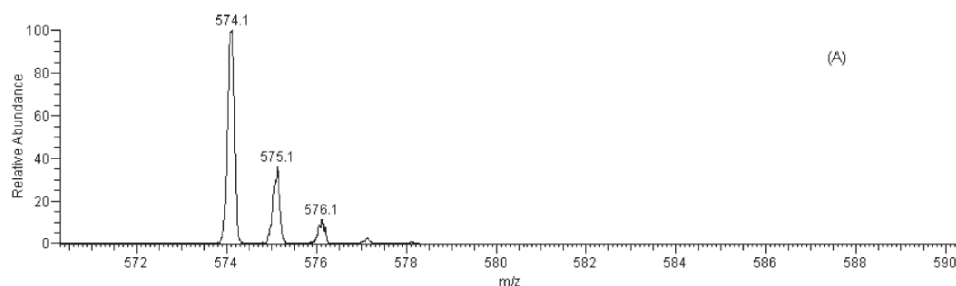


Figure 2. Electrospray ionization (ESI) mass spectrum of Met-enkephaline. The Collision-induced dissociation (CID) spectrum was obtained in the m/z range of 150–1200 by setting the collision energy at 35%. The temperature of the ESI capillary was maintained at 80°C.

6) Attribuer les différents signaux observés dans ce spectre de masse en justifiant leur position et déterminer la masse molaire de la Met-enkephaline par cette technique.

7) Indiquer si cette technique permet d'identifier la Met-enkephaline.

Afin de vérifier la pureté de la Met-enkephaline et d'identifier sa structure, un appareillage particulier de type UPLC MS-MS a été utilisé.<sup>2</sup> Il permet d'analyser les espèces chimiques éluées en chromatographie liquide ultra haute pression (UPLC ; voir Figure 3A) directement par spectrométrie de masse (voir Figure 3B).

8) Interpréter l'allure du spectre de masse de la Figure 3B.

9) Préciser la structure des ions donnant lieu aux pics b3 et y2.

10) Expliquer en quoi cette technique apporte une information supplémentaire à celle apportée par le spectre de RMN-<sup>1</sup>H de la Figure 1.

<sup>1</sup> X Cai and C Dass. Structural characterization of methionine and leucine enkephalins by hydrogen/deuterium exchange and electrospray ionization tandem mass spectrometry, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* (2005) **19**; 1–8.

<sup>2</sup> A Ozalp, B Barroso, J Meijer, C Van Den Beld. Determination of methionine-enkephalin and leucine-enkephalin by LC-MS in human plasma: Study of pre-analytical stability, *Anal. Biochem.* (2018) **559**; 24–29.

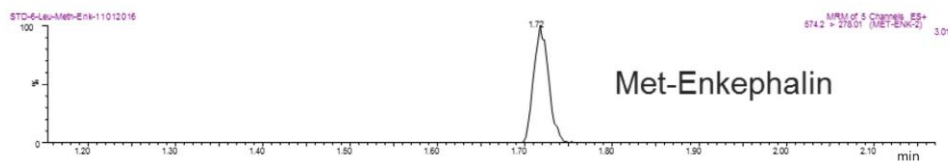


Figure 3A : UPLC chromatographic separation of Met-enkephalin.

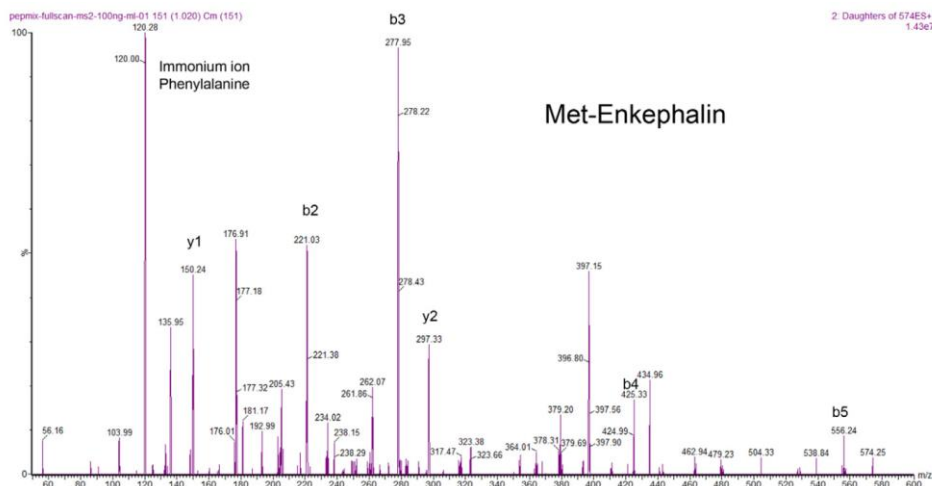


Figure 3B : MS/MS fragmentation spectrum of Met-enkephalin,

11) Indiquer si cette technique permet d'identifier sans ambiguïté la Met-enképhaline.

12) Une autre technique complémentaire pourrait-elle permettre de conclure quant à la structure ?

### B. Synthèse chimique des peptides endogènes

La découverte des peptides opioïdes a permis de comprendre les mécanismes de perception de la douleur et a incité les chimistes à développer des médicaments peptidiques pour son traitement mais aussi des outils diagnostiques. Introduite à partir des années 1950, la synthèse peptidique a mené à la découverte de nombreuses hormones peptidiques et à leur production en grande quantité afin de comprendre leurs mécanismes d'action. Les premières synthèses peptidiques ont été réalisées en solution aqueuse. Elles ont ensuite été développées dans d'autres solvants puis sur support polymère solide ou en solution.

#### B.1. Synthèse de peptides en solution

##### B.1.1. Synthèse de dipeptides en solution aqueuse

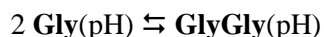
Cette partie porte sur la synthèse de dipeptides. Dans un premier temps on étudie les aspects cinétique et thermodynamique de la dimérisation de la glycine **Gly** pour former la diglycine **GlyGly** en solution aqueuse à 95°C.

13) On fournit les valeurs suivantes des  $pK_a$  de la glycine et de la diglycine : **Gly** :  $pK_{a,1}=2,21$  et  $pK_{a,2}=8,31$  ; **GlyGly** :  $pK'_{a,1}=3,13$  et  $pK'_{a,2}=6,82$  à 95°C. Tracer sur un axe le diagramme des espèces prédominantes de la glycine et de la diglycine en fonction du pH en précisant leurs représentations topologiques.

14) Proposer une interprétation rendant compte des évolutions des  $pK_a$  entre la glycine et la diglycine.

15) Ecrire la réaction de dimérisation de la glycine pour former la diglycine dans différents intervalles de pH compris entre 2 et 11.

Les études cinétiques de formation de la diglycine à partir d'une solution de glycine ainsi que de la formation de glycine à partir d'une solution de diglycine ont permis de valider le modèle cinétique suivant en une étape



pour rendre compte de l'évolution des concentrations de glycine et de diglycine au cours du temps pour des pH fixés compris entre 2 et 11. Dans ce modèle cinétique, **Gly(pH)** et **GlyGly(pH)** constituent les espèces prédominantes dans la gamme de pH considérée et les lois de vitesse respectivement associées aux réactions de dimérisation et d'hydrolyse s'écrivent  $v_{\text{dim}} = k_{\text{dim}}(\text{pH})[\text{Gly}(\text{pH})]^2$  et  $v_{\text{hyd}} = k_{\text{hyd}}(\text{pH})[\text{GlyGly}(\text{pH})]$ . Les valeurs des constantes cinétiques apparentes  $k_{\text{dim}}(\text{pH})$  et  $k_{\text{hyd}}(\text{pH})$  à 95°C sont fournies dans le Tableau 2.

pH	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
$10^5 \times k_{\text{dim}}(\text{pH})(\text{mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{h}^{-1})$	2,6	2,1	5	12	12	15	20	33	40	4,4
$10^3 \times k_{\text{hyd}}(\text{pH})(\text{h}^{-1})$	7,9	4,3	1,6	1,6	1,5	1,3	3,0	8,0	12	15

Tableau 2. Constantes cinétiques apparentes  $k_{\text{dim}}(\text{pH})$  et  $k_{\text{hyd}}(\text{pH})$  à 95°C.

**16)** Interpréter les évolutions respectives des constantes cinétiques  $k_{\text{dim}}(\text{pH})$  et  $k_{\text{hyd}}(\text{pH})$ .

La constante thermodynamique d'équilibre associée à cette réaction de dimérisation entre les deux valeurs de pH  $\text{pK}'_{\text{a},1}$  et  $\text{pK}'_{\text{a},2}$  est notée par la suite  $K_{\text{dim}}$ .

On se propose d'interpréter la dépendance en fonction du pH de la constante thermodynamique apparente  $R_{\text{dim}}(\text{pH}) = k_{\text{dim}}(\text{pH})/k_{\text{hyd}}(\text{pH})$  fournie dans le Tableau 3.

pH	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
$10^3 \times R_{\text{dim}}(\text{pH})(\text{mol}^{-1} \cdot \text{L})$	3,3	4,3	32	73	80	120	67	42	33	3,0

Tableau 3. Dépendance du rapport  $R_{\text{dim}}(\text{pH})$  avec le pH à 95°C.

**17)** Montrer que  $R_{\text{dim}}(\text{pH}) = [\text{GlyGly}(\text{pH})]/[\text{Gly}(\text{pH})]^2$  à l'équilibre.

**18)** Exprimer  $R_{\text{dim}}(\text{pH})$  en fonction du pH, de  $K_{\text{dim}}$  et des constantes d'échange de proton  $K_{\text{a},1}$ ,  $K_{\text{a},2}$ ,  $K'_{\text{a},1}$ , et  $K'_{\text{a},2}$  en dehors de l'intervalle  $[\text{pK}'_{\text{a},1}; \text{pK}'_{\text{a},2}]$ .

**19)** Discuter l'accord des données du Tableau 3 avec le comportement attendu en réponse à la question 18).

La polycondensation de la glycine en solution aqueuse à 95°C ne se réduit pas à la dimérisation pour former la diglycine. Ainsi à pH = 9, l'évolution d'une solution de glycine de concentration  $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  conduit à la formation de diglycine et de triglycine **GlyGlyGly** dans les concentrations respectives  $42 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  et  $1 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ .

**20)** Comparer et discuter les valeurs des constantes thermodynamiques apparentes des réactions de formation de la diglycine à partir de la glycine,  $R_{\text{dim}}(9)$ , et de formation de la triglycine à partir de la glycine et de la diglycine,  $R_{\text{tri}}(9)$ . Conclure quant au rendement qui serait attendu d'une synthèse de l'enképhaline par ligation d' $\alpha$ -aminoacides en solution aqueuse.

Dans un second temps on étudie le(s) produit(s) de réaction d'un mélange de deux  $\alpha$ -aminoacides différents : Gly et Met.

**21)** Ecrire le(s) dipeptide(s) que l'on peut former à partir des deux  $\alpha$ -aminoacides Gly et Met en solution aqueuse.

**22)** Conclure quant à la pertinence de la synthèse peptidique en solution aqueuse pour obtenir l'enképhaline.

### B.1.2. Contrôle de la chimiosélectivité et de la régiosélectivité dans la synthèse d'un dipeptide

Pour améliorer la sélectivité de la synthèse de peptides, les chercheurs ont mis en œuvre des méthodes de protection et d'activation.

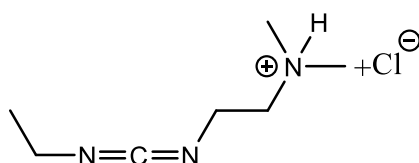
23) Proposer une stratégie de synthèse du dipeptide H-Gly-Met-OH mettant en œuvre des groupements protecteurs.

24) Citer deux inconvénients présentés par cette stratégie de synthèse.

Afin d'améliorer la synthèse de ce dipeptide, l'acide carboxylique peut être activé en le transformant en chlorure d'acyle ou en anhydride d'acide.

25) Expliquer en quoi ces deux activations améliorent la synthèse du dipeptide.

Les chlorure d'acyle et anhydride d'acide sont instables en solution aqueuse. D'autres groupements sont utilisés pour réaliser l'activation de la fonction acide carboxylique dans ce solvant. Le chlorhydrate d'EDC (1-Ethyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide) dont la formule est représenté ci-dessous est utilisé comme agent activant d'un acide carboxylique comme illustré dans le protocole suivant.



In a 50 ml round bottom flask, a mixture of benzoyl protected amino acid (1 eq), amino acid methyl ester hydrochloride (1.5 eq), EDC.HCl (1 eq), triethylamine (2 eq) in water was stirred at room temperature for 4 h. After completion of the reaction (checked by TLC monitoring), the mixture was extracted with diethyl ether (3×10 mL). The organic layer was washed with distilled water (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated in a vacuum. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate/hexane (1:1 v:v) as an eluent to give the corresponding peptide.

26) Ecrire les formules génériques des espèces en présence.

27) Justifier que les conditions opératoires permettent de placer le mélange réactionnel en milieu tampon. Discuter de la pertinence de la valeur du pH de ce tampon.

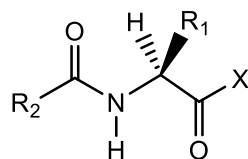
28) Ecrire l'équation de la réaction modélisant l'activation de l' $\alpha$ -aminoacide protégé à fonction acide carboxylique libre par l'EDC et proposer un mécanisme réactionnel de formation du dipeptide.

### B.1.3. Contrôle de la stéréosélectivité de la synthèse peptidique en solvant organique

Les synthèses peptidiques en solution sont désormais réalisées en solvants non aqueux comme par exemple le diméthylformamide, le dichlorométhane et l'acétonitrile.

29) Indiquer les propriétés communes de ces solvants organiques.

Une racémisation peut être observée pour les acides aminés dont le groupe caractéristique amino est transformé en amide et dont le groupe carboxy est activé.

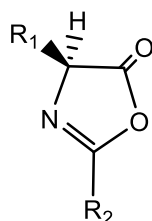


Un premier mécanisme de racémisation impliquant la formation d'un intermédiaire réactionnel énolate a été proposé.

**30)** Ecrire ce premier mécanisme de racémisation. Justifier qu'il mène à racémisation.

**31)** On fournit les valeurs moyennes de pKa : pKa amide = 22 ; pKa du H en alpha de CO et d'un amide environ égal à 30. Justifier que ce premier mécanisme de racémisation ait été écarté dans la plupart des cas.

Le second mécanisme de racémisation proposé implique la formation d'un cycle à 5 atomes, appelé oxazolone et représenté ci-après.



**32)** Ecrire le mécanisme menant à la formation de l'oxazolone en milieu basique.

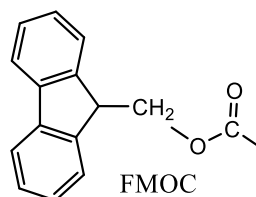
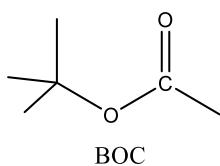
**33)** Justifier la formation de l'intermédiaire cyclique à 5 atomes résultant de la réaction intramoléculaire.

**34)** Proposer une explication rendant compte de la racémisation par ce mécanisme.

L'influence de la base sur la vitesse de racémisation de la L-Leucine dont le groupe amino est benzoylé et dont le groupe carboxy est activé en ester de p-nitrophényle a été étudiée.<sup>3</sup> Le temps de demi-réaction ( $t_{1/2}$ ) de racémisation de cet  $\alpha$ -aminoacide activé à la concentration de 0,05 mol.L<sup>-1</sup> dans le chloroforme passe de 30 à 70 min lorsqu'on utilise la tribenzylamine au lieu de la triéthylamine (toutes deux à une concentration de 0,1 mol.L<sup>-1</sup>).

**35)** Interpréter le comportement observé.

Les développements ultérieurs en synthèse peptidique ont porté sur les groupements protecteurs pour éliminer la racémisation. En remplacement des groupes protecteurs de type amide, les groupes tert-butoxycarbonyl (BOC) et fluoroényloxycarbonyl (FMOC) figurent parmi les groupes protecteurs les plus utilisés pour protéger le groupe amino d'un acide  $\alpha$ -aminé.



**36)** Expliquer pourquoi ces groupes protecteurs diminuent le risque de racémisation vis-à-vis du groupe protecteur amide en synthèse peptidique.

#### B.1.4. Synthèse des enképhalines en solution

Les contraintes de régiosélectivité et de stéréosélectivité lors de la synthèse d'un peptide impliquent de protéger les chaînes latérales des acides aminés, que la synthèse soit effectuée pas à pas en couplant successivement chacun des acides aminés de la séquence du peptide ou bien en couplant des fragments peptidiques.

<sup>3</sup> M Bodansky; A Bodansky. Racemization in Peptide Synthesis. Mechanism-specific Models. *Chem Comm.* (1967) 591-593

**37)** Indiquer quels acides aminés nécessitent une protection de la chaîne latérale lors de la synthèse des deux enképhalines opioïdes. Justifier.

Pour construire le peptide pas à pas, deux stratégies sont envisageables. Dans la première (couplage N-terminal), on couple un acide aminé protégé par Fmoc ou BOC avec le peptide en construction déprotégé du côté N terminal. Dans la seconde (couplage C terminal), on active le groupement fonctionnel acide carboxylique du peptide en construction qu'on couple avec l'acide aminé déprotégé du côté N terminal.

Dans le cas des enképhalines, ces deux stratégies ont été mises en œuvre pour la Met-enképhaline. En détection UV à 254 nm, l'analyse HPLC fournit les deux chromatogrammes représentés à la Figure 4.<sup>4</sup> Dans le cas A, on observe la présence d'un seul produit. Dans le cas B, on observe la présence de 2 pics distincts caractéristiques d'au moins 2 produits différents.

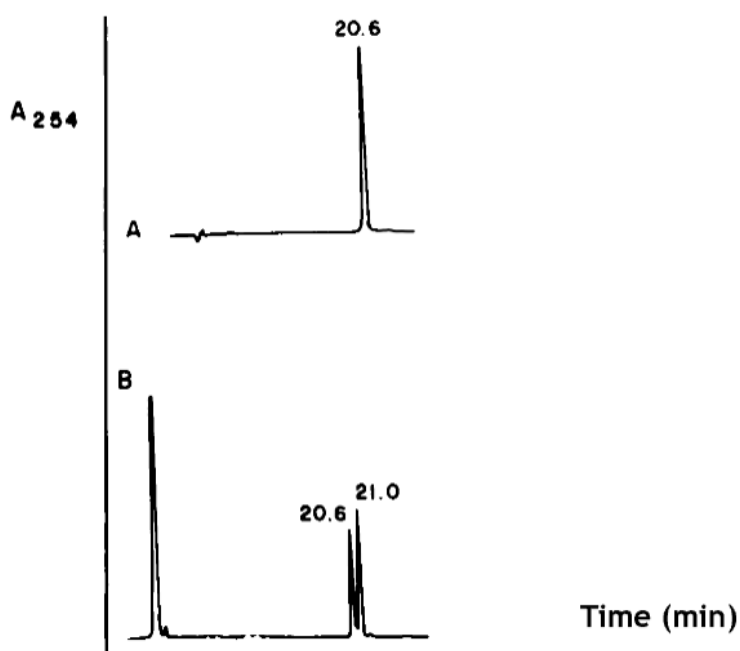


Figure 4. HPLC Spectra. A. Elution of Met enkephalin (N terminal coupling). B. Elution of Met Enkephalin (C-terminal coupling). Zorbax C-18 column. Gradient elution. Solvents: methanol and 0,41 M ammonium acetate, pH 4.1 ; MeOH gradient 60-80%, 25 min (2 mL/min).

**38)** Montrer qu'une racémisation intervenant lors de la synthèse dans le cas B permet de rendre compte du chromatogramme de la Figure 4 et proposer une explication pour rendre compte de la différence observée pour les deux types de couplage.

**39)** A partir des données fournies en annexe, proposer une stratégie de synthèse, pas à pas, de la Met-enképhaline en solution en précisant toutes les étapes de synthèse et en ne détaillant qu'un seul couplage.

Les méthodes de synthèse peptidique en solution ont très rapidement montré leurs limites. Il faut entre 5 à 10 jours de travail pour obtenir la Met-enképhaline, ce qui correspond au couplage d'un acide aminé tous les 1 à 2 jours.

**40)** Expliciter les raisons nécessitant cette durée.

<sup>4</sup> Judson V. Edward & Arno F. Spatola, Linear and Cyclic Enkephalin Pseudopeptides. Use of RP-HPLC to Separate and Identify Diastereomers Formed during Synthesis, *J. Liq. Chrom.*, (1986) **9**, 903-919.



La Figure 5 représente l'évolution des rendements de synthèse en solution en fonction de la taille du peptide.<sup>5</sup>

41) Proposer une explication pour rendre compte de cette évolution.

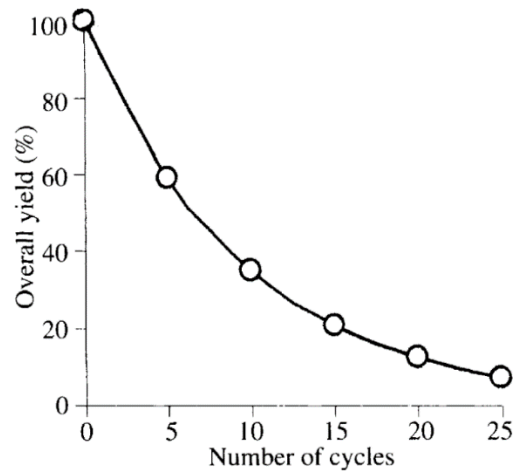


Figure 5. Evolution du rendement de synthèse en solution dans le DMF en fonction de la taille des peptides.

### B.2. Synthèse de polypeptides sur support solide

En 1963, R.B. Merrifield a introduit une stratégie simple et ingénieuse pour la synthèse des peptides : construire le peptide pas à pas sur un support polymère.<sup>6</sup> Révolutionnant la synthèse peptidique et permettant le développement des peptides comme marqueurs biologiques et comme médicaments, il a obtenu le prix Nobel de chimie en 1984 pour cette découverte. Le principe général de la synthèse peptidique sur support solide est schématisé dans la Figure 6.

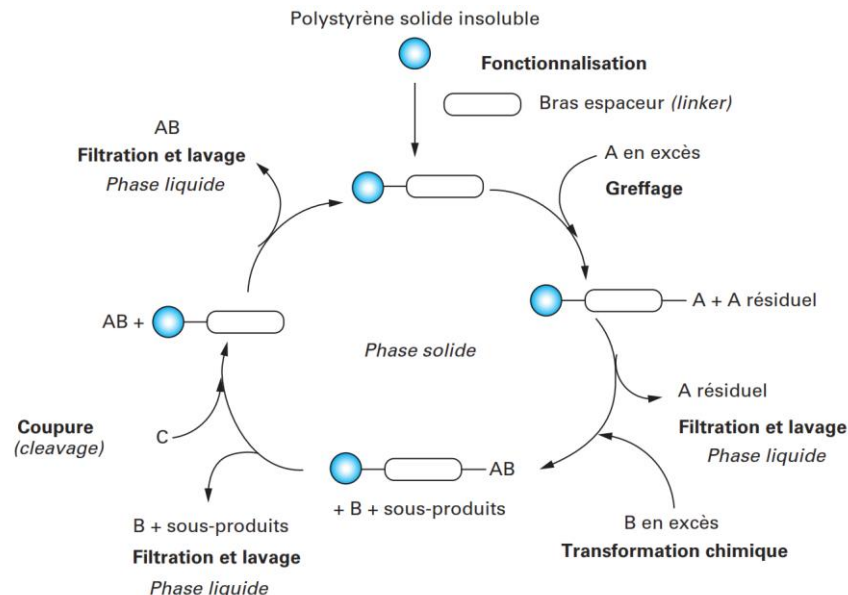


Figure 6 : Schéma général d'une synthèse sur support solide.<sup>7</sup>

<sup>5</sup> S Doonan. Peptides and proteins. Editor: E W Abel, (2002), 23.

<sup>6</sup> R. B.Merrifield. Solid Phase Peptide Synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide. *J. Am. Chem. Soc.* **85** (1963). 2149–2154.

<sup>7</sup> G Gouhier. Chimie supportée sur phase solide. *Techniques de l'Ingénieur* (2018) K 1 260v2 –1- 20.

**42)** Représenter le motif du polystyrène.

Merrifield s'est aperçu que le polystyrène seul ne possédait pas toutes les exigences requises pour constituer un support pour la synthèse peptidique supportée et il a ajouté du para-divinylbenzène au milieu réactionnel lors de la polymérisation.

**43)** Indiquer l'intérêt d'utiliser un copolymère (styrène- para-divinylbenzène) plutôt que le polystyrène pour la synthèse peptidique supportée.

Les polymères utilisés en synthèse peptidique se présentent sous forme de billes. Pour greffer le premier acide aminé, il est nécessaire de fonctionnaliser le polymère. Ceci peut se faire de deux manières : soit par chlorométhylation des cycles benzéniques du polymère, soit par utilisation d'un monomère avec cycles benzéniques chlorométhylés. L'étude suivante se propose d'étudier la méthode fournissant le taux de fonctionnalisation le plus élevé.

**44)** Proposer des conditions opératoires pour effectuer une chlorométhylation sur les cycles benzéniques du polymère.

La spectroscopie à rayons X à dispersion d'énergie (EDS), couplée à la microscopie électronique à balayage (MEB), est une technique d'analyse permettant de déterminer la position d'atomes spécifiques dans un échantillon. L'analyse EDS-MEB repose sur les interactions d'un faisceau d'électrons à la surface d'un échantillon produisant des rayons X qui sont caractéristiques des atomes présents. La Figure 7 illustre les spectres EDS localisant les atomes de chlore à l'issue de la fonctionnalisation par chlorométhylation sur des billes de polymère et de la polymérisation sous forme de bille en présence de monomères chlorométhylés.<sup>8</sup>

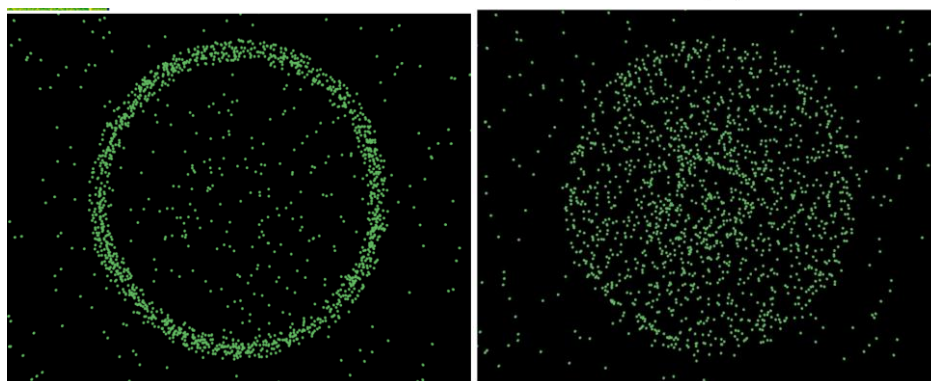


Figure 7. Spectres EDS (Energy Dispersive X-Ray Spectroscopy) de coupes de billes de polymère localisant les atomes de chlore à l'issue de la fonctionnalisation par chlorométhylation sur des billes de polymère (A) et de la polymérisation sous forme de bille en présence de monomères chlorométhylés (B).

**45)** Conclure quant à la méthode fournissant le taux de fonctionnalisation le plus élevé pour la synthèse de peptides sur support solide.

Le taux de fonctionnalisation du polymère détermine le taux de greffage d'un acide aminé (loading) comme le montre le Tableau 4 :

Loading (en nmol/g)	0.8	2.1	4.3	6.5
Taux de fonctionnalisation (en %)	1	32	56	99

Tableau 4. Relation entre taux de fonctionnalisation du polymère et taux de greffage d'un acide aminé.

<sup>8</sup>[https://moodle.umontpellier.fr/pluginfile.php/593353/mod\\_resource/content/1/cours%20peptides%202018%20Master%20C%20complet.pdf](https://moodle.umontpellier.fr/pluginfile.php/593353/mod_resource/content/1/cours%20peptides%202018%20Master%20C%20complet.pdf).

46) Interpréter les résultats obtenus dans le Tableau 4 et conclure quant à l'intérêt de la fonctionnalisation de tous les monomères de la chaîne du polymère.

L'utilisation des supports polymériques en synthèse impose le greffage du premier acide aminé. On souhaite réaliser la synthèse de la Leu-enképhaline en stratégie Fmoc.

47) Proposer une réaction menant au greffage du premier acide aminé pour la synthèse de la Leu-enképhaline sur le polystyrène chlorométhylé.

Après avoir déterminé la quantité du premier acide aminé greffé sur le polymère, on trouve un taux de greffage de 0,5 mmol d' $\alpha$ -acide aminé/g de polymère.

48) Déterminer la quantité de polymère greffé à 0,5 mmol/g nécessaire à la production de 2 grammes de Leu enképhaline dont le rendement de synthèse après purification est de 10%.

49) Citer des avantages et des inconvénients de la synthèse peptidique sur support solide.

## Partie 2 : Molécules naturelles exogènes pour bloquer les récepteurs de la douleur

La morphine (du grec Μορφεύς, Morphée, dieu grec du sommeil et des rêves) est le principal alcaloïde au pouvoir analgésique extrait de l'opium (le latex du pavot somnifère ; *Papaver somniferum*) qui contient aussi la codéine et la thébaïne possédant la même activité (Figure 8).

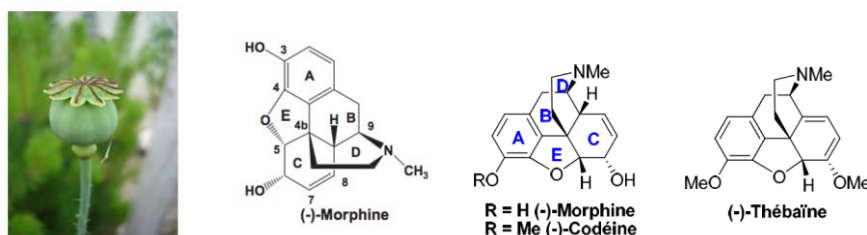


Figure 8. De la capsule de pavot aux analgésiques morphine, codéine, et thébaïne.

L'opium est utilisé en médecine depuis le III<sup>e</sup> millénaire av. J.-C. dans diverses cultures et il a été l'un des piliers de la pharmacopée traditionnelle. La morphine n'a été néanmoins découverte et isolée qu'en 1804 ; sa nature chimique et son usage pharmaceutique ont été établis au cours des années suivantes par l'Allemand Friedrich Wilhelm Sertürner, révolutionnant l'analgésie dans la médecine. En 1925, Robinson propose une structure correcte de la morphine qui sera confirmée en 1952 par Gates avec la première synthèse totale de ce composé en 31 étapes avec un rendement global de 0.06 %.<sup>9</sup>

La connaissance de la structure tridimensionnelle de la morphine est essentielle pour établir le lien entre sa structure et son activité biologique qui résulte de sa liaison avec un récepteur spécifique. La structure des biomolécules et de leurs complexes est le plus souvent obtenue en phase condensée par cristallographie X ou par résonance magnétique nucléaire (RMN). En 1955, la structure de la morphine a été obtenue par Hodgkin par cristallographie.<sup>10</sup>

50) Expliquer en quoi la connaissance de la structure tridimensionnelle de la morphine est indispensable pour la réalisation de sa synthèse totale.

### A. Biosynthèse de la Morphine

L'étude de la biosynthèse d'une molécule est importante car elle permet de caractériser les intermédiaires clés et elle constitue une source d'inspiration considérable pour les chimistes avec les

<sup>9</sup> (a) M Gates; G Tschudi, G., The synthesis of Morphine. *J. Am. Chem. Soc.*, (1952), 74, 1109-1110; (b) M, Gates; G, Tschudi. The synthesis of morphine. *J. Am. Chem. Soc.*, (1956), 78, 1380-1393.

<sup>10</sup> M. Mackay; DC, Hodgkin, A crystallographic examination of the structure of morphine. *J. Chem. Soc.* (1955), 3261-3267.

approches biomimétiques. La biosynthèse de la morphine a pu être élucidée grâce à l'isolement d'intermédiaires présents dans le pavot, comme la L-Tyrosine.<sup>11</sup> Deux molécules de tyrosine sont impliquées en amont de la synthèse. Elles subissent l'action de deux enzymes différentes qui permettent d'obtenir d'une part la dopamine, et d'autre part le p-hydroxyphénylacétaldéhyde (Figure 9). Les enzymes sont des protéines qui catalysent des transformations en chimie organique, elles peuvent être chimio-, régio-, et stéréosélectives d'une réaction de nature donnée.

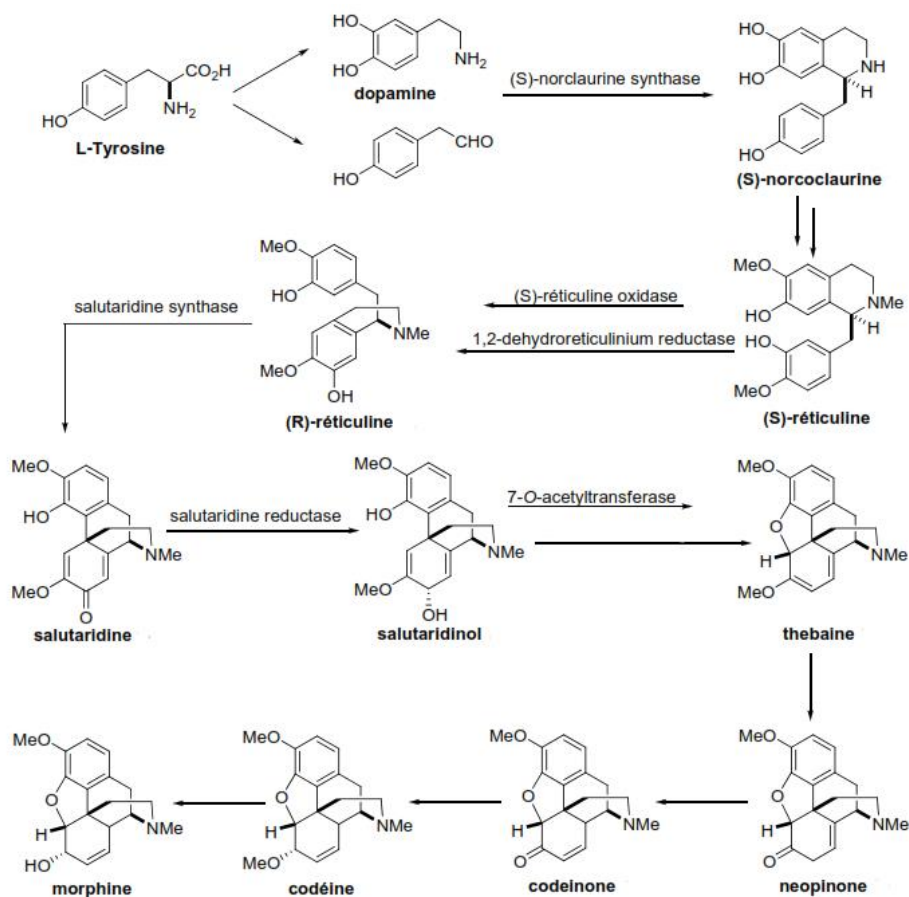


Figure 9. Biosynthèse de la morphine.

**51)** La biosynthèse engage d'abord la dopamine et le p-hydroxyphénylacétaldéhyde dans deux transformations successives. Expliciter les réactions modélisant chacune de ces transformations et proposer leurs mécanismes.

**52)** Décrire le rôle de l'enzyme (S)-norclaurine synthase dans la première transformation.

**53)** Indiquer la nature des réactions chimiques successives mises en jeu lors du passage de la (S)-réticuline à la (R)-réticuline.

Le passage de la (R)-réticuline à la salutaridine est considéré comme l'étape clé de la biosynthèse. Elle est réalisée grâce à la salutaridine synthase qui crée un nouveau cycle et un atome de carbone quaternaire. Cette enzyme est un cytochrome P450 NADPH-dépendant ; pour être fonctionnelle, cette enzyme doit être en présence du couple  $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$ .

**54)** En analysant la structure de la salutaridine et de la (R)-réticuline, indiquer la nature de la réaction catalysée par la salutaridine synthase.

<sup>11</sup> (a) P. R. Blakemore ; J. D. White. Morphine, the Proteus of organic molecules. *Chem. Comm.* (2002), 1159-1168; (b) D. F. Taber; T. D. Neubert.; M.F., Schlecht. Strategies and Tactics in Organic. *Synthesis*, (2004), 5, 353-389.

55) Ecrire l'équation de cette réaction sachant que l'autre couple intervenant est  $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$ .

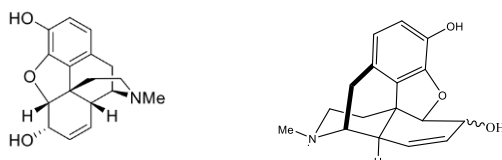
56) Proposer l'écriture d'un mécanisme pour cette réaction sachant qu'il est radicalaire.

Le passage du salutaridinol à la thébaïne s'effectue en deux étapes : la première est une acétylation enzymatique par la 7-O acétyl transférase et la seconde une réaction non enzymatique.

57) Représenter le produit intermédiaire formé à l'issue de la première étape d'acétylation.

58) Ecrire le mécanisme de la seconde étape conduisant à la thébaïne.

Deux représentations de la morphine figurent ci-après

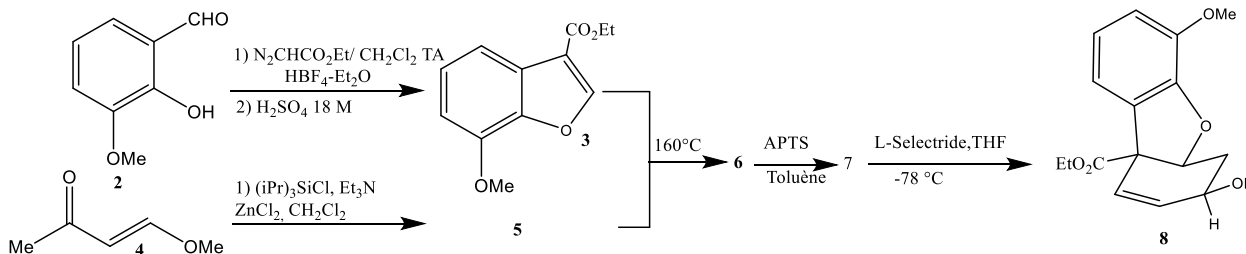


59) Indiquer, en justifiant, la position du groupement OH dans la seconde représentation.

### B. Une voie de synthèse totale de la morphine

D'autres chimistes organiciens se sont intéressés à la synthèse de la morphine depuis sa première synthèse totale par Gates en 1952. A ce jour, il existe plus de 50 méthodes de synthèse. La suite porte sur l'étude de la synthèse la plus récente de la (+)-morphine publiée en 2019.<sup>12</sup> Quoique moins rentable que l'extraction de la morphine de végétaux, cette méthode de synthèse est une des plus compactes décrites dans la littérature (9 étapes).

Le précurseur de la synthèse de la morphine **1** est l'o-vanilline **2**.



La transformation de **2** en **3** permet de convertir un aldéhyde en aldéhyde ester par réaction avec le diazoacétate d'éthyle, nommée réaction de Roskamp.

60) Représenter l'intermédiaire réactionnel formé par réaction du diazoacétate d'éthyle avec l'aldéhyde **2**.

61) Proposer un mécanisme de conversion de cet intermédiaire réactionnel en un aldéhyde ester.

62) Ecrire le mécanisme de conversion de cet aldéhyde ester en produit **3**.

63) Justifier la stabilisation de l'énol du réactif **4** grâce à l'action du dérivé silylé. Représenter le produit **5** obtenu.

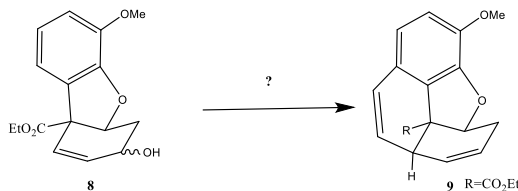
64) Ecrire le produit **6** obtenu par réaction entre les composés **3** et **5**. Justifier la stéréosélectivité observée.

<sup>12</sup> J. Brusseau ; A Xolin ; L Barriault. A Nine-Step Formal Synthesis of (±)-Morphine. *Org.Lett.* (2019), 21, 1347-1349.

65) Représenter le produit **7** et indiquer pourquoi on utilise de l'acide paratoluènesulfonique et non de l'acide sulfurique lors de cette étape.

66) Proposer deux arguments justifiant l'utilisation du L-Selectride pour former le produit **8**.

La suite de la synthèse se poursuit par la construction d'un cycle supplémentaire.

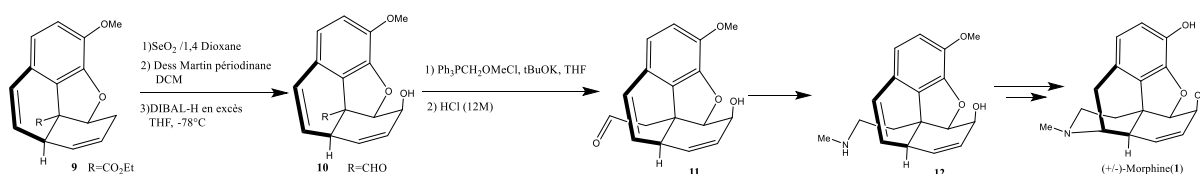


Le passage de **8** à **9** nécessite plusieurs étapes de synthèse. La stratégie proposée est une fonctionnalisation de l'alcool allylique avec un groupe adapté, une transposition sigmatropique de Claisen, une substitution électrophile aromatique et une  $\beta$  élimination.

67) Proposer le descripteur stéréochimique correspondant à l'atome de carbone portant la fonction alcool.

68) Proposer des conditions opératoires et des réactifs pour chacune des étapes de la synthèse. Représenter les produits formés lors de ces différentes étapes.

La construction du dernier hétérocycle azoté passe par la suite de réactions suivantes.



69) Décrire la nature des transformations correspondant au passage de **9** à **10** et indiquer l'intérêt de cette séquence.

70) Décrire le mécanisme de conversion du réactif **10** en produit **11**.

71) Proposer une voie de synthèse du produit **12** à partir du réactif **11**.

### C. Analyse rétrosynthétique de deux voies de synthèse de la morphine

On se propose d'étudier deux autres voies de synthèse de la morphine. Une première stratégie proposée par Fukuyama est décrite dans la Figure 10.<sup>13</sup> Le schéma rétrosynthétique fait apparaître les disconnexions mises en œuvre au cours des étapes principales de cette synthèse.

On s'intéresse à la première étape de la rétrosynthèse (étape 1).

72) Indiquer sur la molécule **A** le site électrophile et le site nucléophile pour la déconnexion envisagée.

73) Représenter les 2 synthons obtenus après la déconnexion de la première étape de la rétrosynthèse.

74) Préciser la nature de la réaction mise en jeu pour former le cycle supplémentaire et écrire le mécanisme impliqué dans cette étape de la synthèse.

On observe la formation d'un produit secondaire résultant de la dimérisation de la molécule et se trouvant sous la forme d'un ammonium quaternaire.

<sup>13</sup>H. Koizumi; S. Yokoshima.; T.Fukuyama, Total Synthesis of (-)-Morphine. *Chem. Asian J.* (2010) 5, 2192-2198.

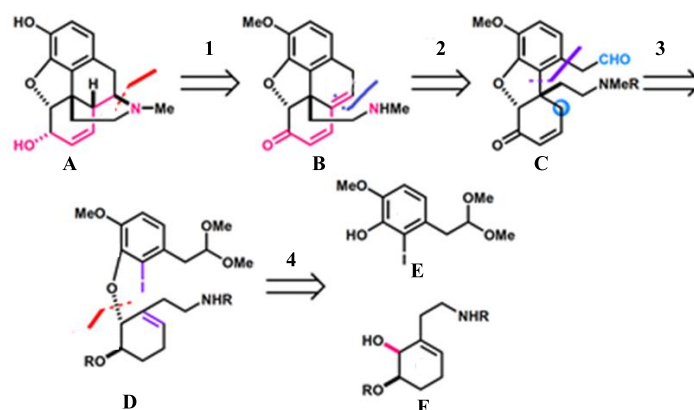


Figure 10. Synthèse de la morphine par Fukuyama.

75) Représenter ce produit secondaire.

76) Proposer un réactif permettant d'obtenir sélectivement la morphine à l'issue de cette étape.

On s'intéresse maintenant à la seconde étape de la rétrosynthèse (Étape 2).

77) Justifier le choix de la déconnexion effectuée et représenter les 2 synthons correspondant

78) Ecrire le mécanisme impliqué dans la synthèse du produit B à partir du réactif C.

La synthèse de Fukayama permet d'obtenir un unique énantiomère avec succès mais elle nécessite 17 étapes pour atteindre la (-) morphine avec un rendement de 4.8 %. En 2016, Smith utilise des réactions plus récentes de création de liaisons carbone-carbone et il propose une synthèse totale de la morphine plus efficace avec moins d'étapes dont le schéma rétrosynthétique est présenté à la Figure 11.<sup>14</sup>

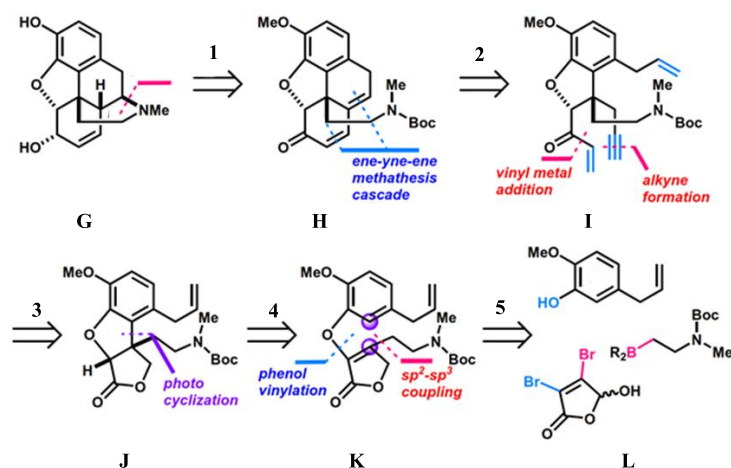


Figure 11. Synthèse de la morphine par Smith.

On s'intéresse à la première étape de cette rétrosynthèse. Cette étape ressemble à l'étape proposée par Fukuyama. Cependant le réactif proposé est différent. Il présente un groupement Boc sur l'amine.

79) Indiquer le rôle du groupe Boc dans cette étape de la synthèse.

<sup>14</sup> S. Chu; N. Munster; T. Balan; M.D. Smith. A Cascade Strategy Enables a Total Synthesis of (±)-Morphine. *Angew Chem Int Ed Engl.* (2016) 55, 14306–14309.

On s'intéresse maintenant à l'étape de photocyclisation (étape 4). Le mécanisme proposé pour cette étape de photocyclisation est décrit dans la Figure 12.

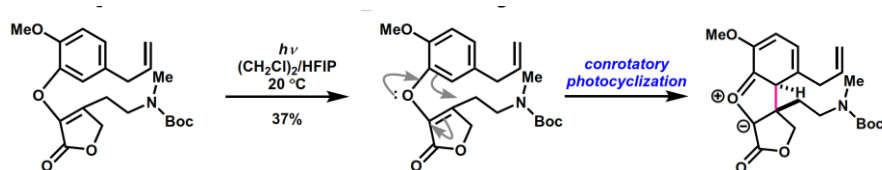


Figure 12. Mécanisme de photocyclisation impliqué dans la synthèse de la morphine par Smith.

**80)** Définir la notion de photocyclisation conrotatoire et l'illustrer sur l'exemple du 2Z,4Z hexa-2,4-diène.

**81)** Indiquer si cette cyclisation conrotatoire aurait pu être réalisée par voie thermique sur le 2Z,4Z hexa-2,4-diène. Justifier. On pourra utiliser le diagramme d'orbitales moléculaires du butadiène représenté à la Figure 13.

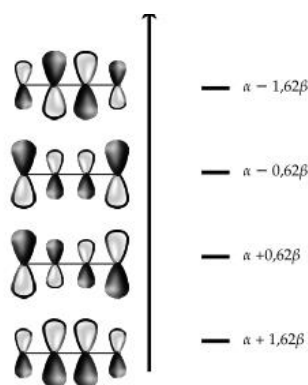


Figure 13. Diagramme des orbitales moléculaire du butadiène.

**82)** Proposer un mécanisme de conversion de l'intermédiaire réactionnel issu de la photocyclisation conrotatoire en produit **J**.

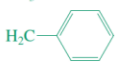
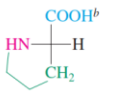

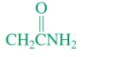
**83)** En conclusion, récapituler les problématiques spécifiques à la synthèse de la morphine.




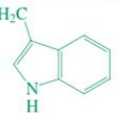
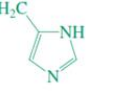
## Annexe

A1. Données acides aminés.....	2
A2. Conventions pour l'écriture des peptides .....	3
A3. Protection/déprotection de fonction en synthèse peptidique .....	4
A3.1 Le groupe BOC.....	4
A3.2 Le groupe FMOC .....	4
A4. Données RMN <sup>1</sup> H.....	5
A4.1 Table de quelques déplacements chimiques en RMN <sup>1</sup> H.....	5
A4.2 Constantes de couplage proton-proton en RMN <sup>1</sup> H .....	5
A5. Données Spectrométrie de Masse.....	6
A5.1 Isotopes stables de quelques atomes.....	6
A5.2 Analyse MS/MS d'un peptide .....	6
A6. Définitions en lien avec la rétrosynthèse .....	8

# A1. Données acides aminés<sup>1</sup>

Table 26-1		Natural (2S)-Amino Acids					
				$  \begin{array}{c}  \text{COOH} \\    \\  \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{H} \\    \\  \text{R}  \end{array}  $			
R	Name	Three-letter code	One-letter code	pK <sub>a</sub> of α-COOH	pK <sub>a</sub> of α-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	pK <sub>a</sub> of acidic function in R	Isoelectric point, pI
H	Glycine	Gly	G	2.3	9.6	—	6.0
<b>Alkyl group</b>							
CH <sub>3</sub>	Alanine	Ala	A	2.3	9.7	—	6.0
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Valine <sup>a</sup>	Val	V	2.3	9.6	—	6.0
CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Leucine <sup>a</sup>	Leu	L	2.4	9.6	—	6.0
CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (S)	Isoleucine <sup>a</sup>	Ile	I	2.4	9.6	—	6.0
	Phenylalanine <sup>a</sup>	Phe	F	1.8	9.1	—	5.5
	Proline	Pro	P	2.0	10.6	—	6.3
<b>Hydroxy containing</b>							
CH <sub>2</sub> OH	Serine	Ser	S	2.2	9.2	—	5.7
CH(OH) (R)	Threonine <sup>a</sup>	Thr	T	2.1	9.1	—	5.6
	Tyrosine	Tyr	Y	2.2	9.1	10.1	5.7
<b>Amino containing</b>							
	Asparagine	Asn	N	2.0	8.8	—	5.4

Continued

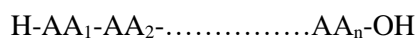
Table 26-1		Natural (2S)-Amino Acids (continued)					
R	Name	Three-letter code	One-letter code	pK <sub>a</sub> of α-COOH	pK <sub>a</sub> of α-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	pK <sub>a</sub> of acidic function in R	Isoelectric point, pI
<b>Amino containing (continued)</b>							
	Glutamine	Gln	Q	2.2	9.1	—	5.7
(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	Lysine <sup>a</sup>	Lys	K	2.2	9.0	10.5 <sup>c</sup>	9.7
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHCNH <sub>2</sub>	Arginine <sup>a</sup>	Arg	R	2.2	9.0	12.5 <sup>c</sup>	10.8
	Tryptophan <sup>a</sup>	Trp	W	2.8	9.4	—	5.9
	Histidine <sup>a</sup>	His	H	1.8	9.2	6.1 <sup>c</sup>	7.6
<b>Mercapto or sulfide containing</b>							
CH <sub>2</sub> SH	Cysteine <sup>d</sup>	Cys	C	2.0	10.3	8.2	5.1
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	Methionine <sup>d</sup>	Met	M	2.3	9.2	—	5.7
<b>Carboxy containing</b>							
CH <sub>2</sub> COOH	Aspartic acid	Asp	D	1.9	9.6	3.7	2.8
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	Glutamic acid	Glu	E	2.2	9.7	4.3	3.2

<sup>a</sup>Essential amino acids. <sup>b</sup>Entire structure. <sup>c</sup>pK<sub>a</sub> of conjugate acid. <sup>d</sup>The stereocenter is R because the CH<sub>2</sub>SH substituent has higher priority than the COOH group.

<sup>1</sup> Organic Chemistry P Vollhardt N Schore. Sixth Edition. W Freeman and company. New York.

Nom	Masse du résidu -NH-CH(R)-CO- (g.mol <sup>-1</sup> )
Alanine	71
Arginine	156
Asparagine	114
Acide Aspartique	115
Cystéine	103
Acide Glutamique	129
Glutamine	128
Glycine	57
Histidine	137
Isoleucine	113
Leucine	113
Lysine	128
Méthionine	131
Phénylalanine	147
Proline	97
Sérine	87
Thréonine	101
Tryptophane	186
Tyrosine	163
Valine	99

## A2. Conventions pour l'écriture des peptides

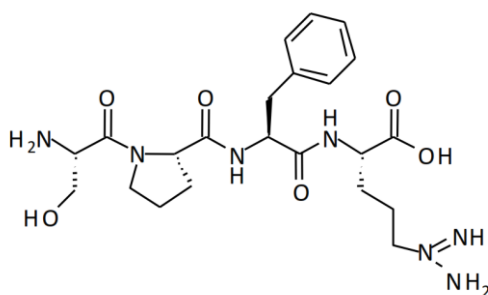


N-terminal

C-terminal

avec AA= acide aminé. Exemple :

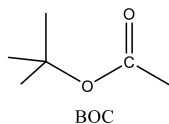
### H-Ser-Pro-Phe-Arg-OH



### A3. Protection/déprotection de fonction en synthèse peptidique<sup>2</sup>

Deux groupes protecteurs des amines sont très utilisés en synthèse peptidique : le tert-butoxycarbonyle (BOC ou Boc) et le fluorénylméthoxycarbonyle (FMOC ou Fmoc).

#### A3.1 Le groupe BOC



Le groupe tert-butoxycarbonyl, beaucoup plus connu sous son acronyme BOC ou Boc, est un groupe protecteur des amines. Sa formule moléculaire est  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ . Il forme un carbamate quand il est greffé sur une amine. Il est utilisé en particulier comme groupe protecteur de fonctions amines ( $\alpha$ -amine ou chaîne latérale, le cas échéant) des acides aminés en synthèse peptidique.

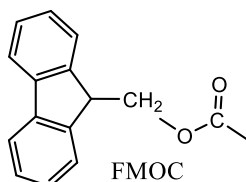
#### Protection

En solution aqueuse, le groupe BOC peut être greffé sur les amines en utilisant le dicarbonate de di-tert-butyle ( $\text{BOC}_2\text{O}$ ) en présence d'une base comme l'hydrogénocarbonate de sodium. La protection des amines peut aussi être effectuée dans l'acétonitrile en utilisant la 4-diméthylaminopyridine (DMAP) comme base. Le chloroformiate de tert-butyle,  $\text{BOCCl}$ , est un autre composé qui permet l'introduction de BOC.

#### Déprotection

L'élimination de BOC sur les acides aminés peut être réalisée en présence d'acides comme l'acide trifluoroacétique pur (dans le dichlorométhane) ou le chlorure d'hydrogène (dans le méthanol). Il peut aussi être retiré en utilisant le carbonate de potassium dans le méthanol à température ambiante.

#### A3.2 Le groupe FMOC



L'utilisation de la protection FMOC N-terminale permet un schéma de déprotection plus doux que celui utilisé pour BOC.

#### Protection

En absence d'autres groupes susceptibles d'interférer avec cette réaction, la protection de la fonction amine par un groupe FMOC est généralement obtenue en faisant réagir du chlorure de fluorénylméthoxycarbonyl (FMOC-Cl) ou du N-(9-fluorénylméthoxycarbonyloxy)-succinimide (FMOC-OSu) en présence d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium.

#### Déprotection

La déprotection FMOC implique une base (généralement la pipéridine dans le DMF<sup>3</sup>) ou une solution de fluorure de tétrabutylammonium ( $\text{Bu}_4\text{N}^+, \text{F}^-$ ) dans le DMF.<sup>4</sup>

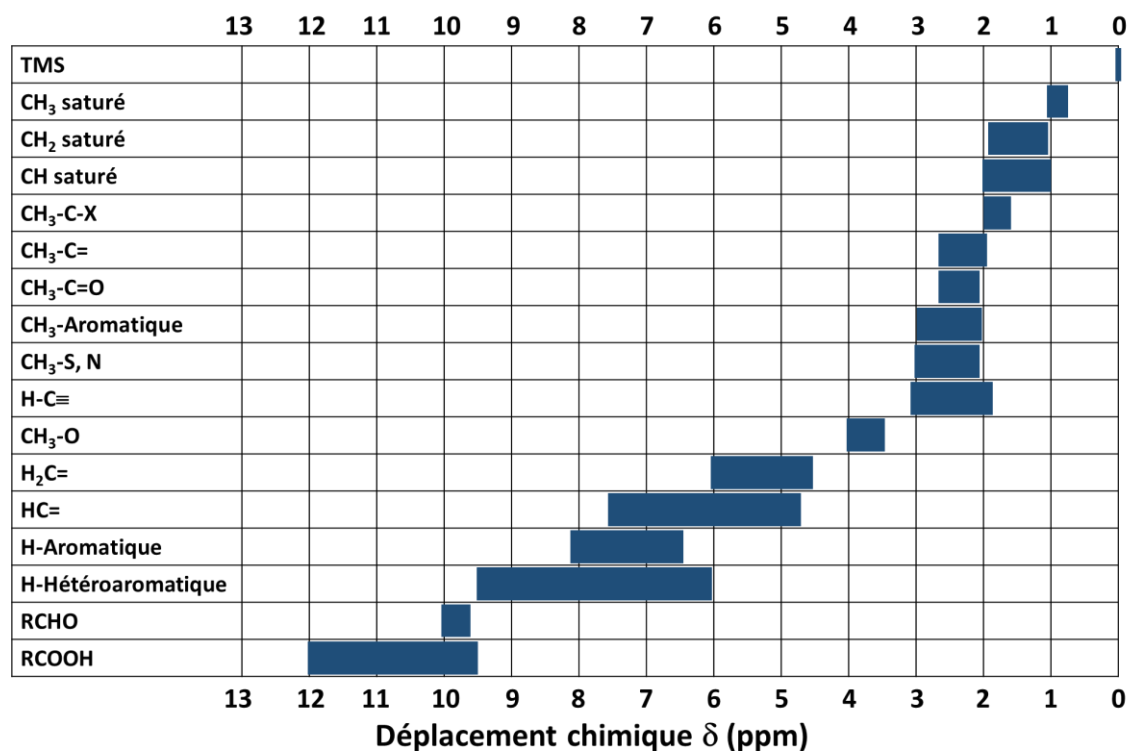
<sup>2</sup> Source Wikipédia.

<sup>3</sup> Atherton, E.; Sheppard R. C. in *The Peptides*, Udenfriend, S. and Meienhefer Eds., Academic Press: New York, 1987, Vol. 9, p. 1. *The Peptides*, Udenfriend, S. and Meienhefer Eds.

<sup>4</sup> Ueki, M.; Amemiya, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6617.

## A4. Données RMN 1H

### A4.1 Table de quelques déplacements chimiques en RMN <sup>1</sup>H



### A4.2 Constantes de couplage proton-proton en RMN <sup>1</sup>H

Protons couplés							
J / Hz	6 - 8	8 - 12	13 - 18	0 - 3	1 - 3	3 - 11	2 - 4

## A5. Données Spectrométrie de Masse

### A5.1 Isotopes stables de quelques atomes

Elément	Z	N	A	Abondance (%)	Symbole
Hydrogène	1	0	1	99.985	$^1\text{H}$
	1	1	2	0.0155	$^2\text{H}$ ; D
Carbone	6	6	12	98.892	$^{12}\text{C}$
	6	7	13	1.108	$^{13}\text{C}$
	7	7	14	99.635	$^{14}\text{N}$
Azote	7	7	14	99.635	$^{14}\text{N}$
	7	8	15	0.365	$^{15}\text{N}$
Oxygène	8	8	16	99.759	$^{16}\text{O}$
	8	9	17	0.037	$^{17}\text{O}$
	8	10	18	0.204	$^{18}\text{O}$
	16	16	32	95	$^{32}\text{S}$
Soufre	16	16	32	95	$^{32}\text{S}$
	16	17	33	0.75	$^{33}\text{S}$
	16	18	34	4.21	$^{34}\text{S}$
	16	20	36	0.02	$^{36}\text{S}$
Chlore	17	18	35	~75.7	$^{35}\text{Cl}$
	17	20	37	~24.3	$^{37}\text{Cl}$

### A5.2 Analyse MS/MS d'un peptide

En MS/MS, la fragmentation a principalement lieu sur le squelette peptidique où elle introduit des coupures à différents endroits de sorte à former une série d'ions. Selon la notation introduite en 1984 par Roepstorff et Fohlman puis complétée par Biemann en 1988, les ions formés :

- quand la charge reste sur le fragment de gauche (nommé N-terminal) sont appelés a, b et c ;
- quand la charge reste sur le fragment de droite (nommé C-terminal), sont appelés x, y et z.

La Figure A1 présente la position de la fragmentation pour ces différents ions.

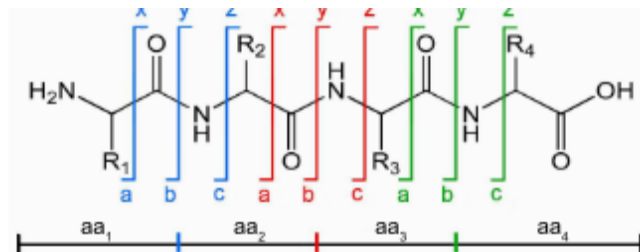


Figure A1. Les différents sites de fragmentation d'un peptide de quatre acides aminés (aa<sub>i</sub> avec i ∈ [1;4]). R<sub>i</sub> (i ∈ [1; 4]) représente les chaînes latérales des quatre acides aminés.



## **A6. Définitions en lien avec la rétrosynthèse**

Cible : Molécule à synthétiser.

Analyse rétrosynthétique : Processus de coupure de la molécule à synthétiser.

Coupure ou déconnexion : Opération inverse à une réaction. Clivage imaginaire qui aide à retourner vers les produits commerciaux.

Synthon : Fragment théorique, habituellement un cation ou un anion, résultant d'une déconnexion, éventuellement un intermédiaire de réaction.

Réactif : Composé qui permet de fournir le synthon.