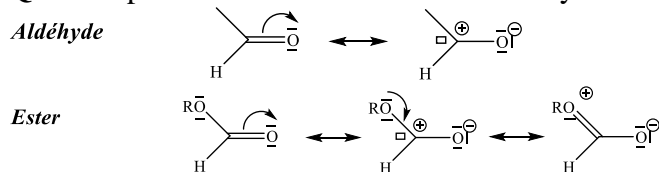


Sujet 1 : Synthèse totale d'aldéhydes podophylliques

ENS , BCPST , 2024

1. Synthèse de l'aldéhyde podophyllique C

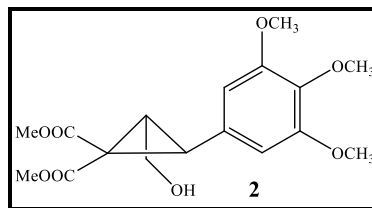
Q1. Comparaison de la réactivité des aldéhydes et esters vis-à-vis d'un nucléophile



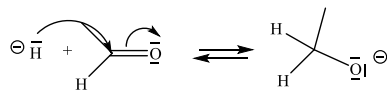
L'effet + M de l'oxygène de l'ester contribue à diminuer l'électrophilie du carbone : l'aldéhyde est plus réactif que l'ester vis-à-vis d'un nucléophile.

Q2. NaBH₄ est un **nucléophile hydrogène** qui réagit sélectivement sur la fonction aldéhyde pour conduire à un alcool primaire .

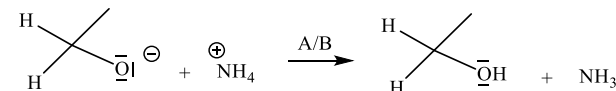
Q3. Le composé 2 est l'alcool de formule



Mécanisme : en se limitant aux parties utiles et en modélisant NaBH₄ par H⁻ :



La solution de chlorure d'ammonium est une solution acide .



Q4. La présence d'un cycle supplémentaire dans le composé 3 laisse supposer une réaction intramoléculaire . Or les fonctions présentes dans le composé 2 sont

- une fonction alcool ... nucléophile oxygéné potentiel
- deux fonctions ester méthylique
- un noyau benzénique

On envisage une trans estérification ,avec une activation électrophile d'un ester par protonation (en utilisant l'acide paratoluène sulfonique ou APTS représenté au dessus de la flèche) .

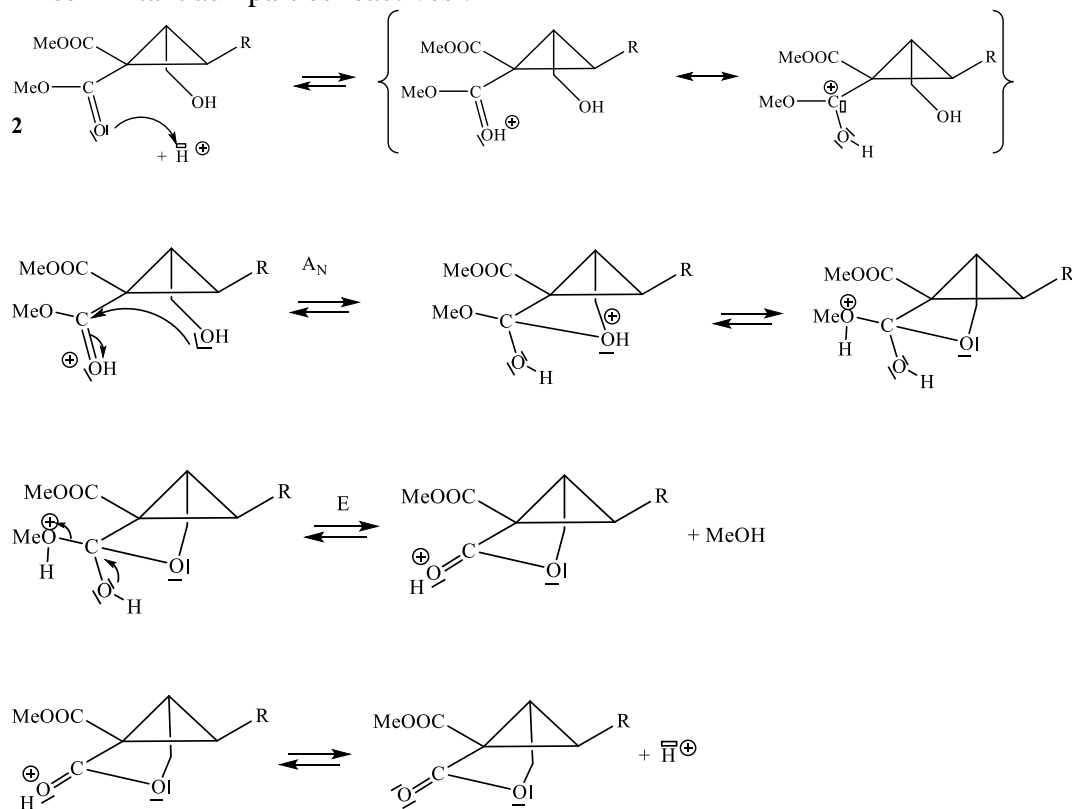
Pour cette transformation le mécanisme classique procède en trois étapes :

Activation électrophile

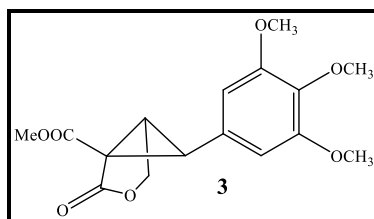
Addition Nucléophile

Elimination

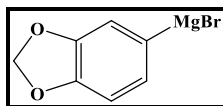
En se limitant aux parties réactives :



Q5. La stéréosélectivité est liée aux contraintes stéréochimiques nécessaires pour fermer le cycle de la lactone .

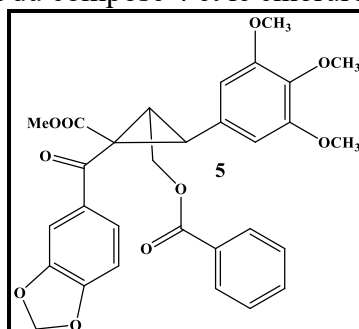


Q6. La réouverture de la lactone est possible par réaction avec un **nucléophile** , cette réaction devant aussi former une **liaison C – C** , il doit s'agir d'un nucléophile carboné d'où la proposition d'un organomagnésien mixte :

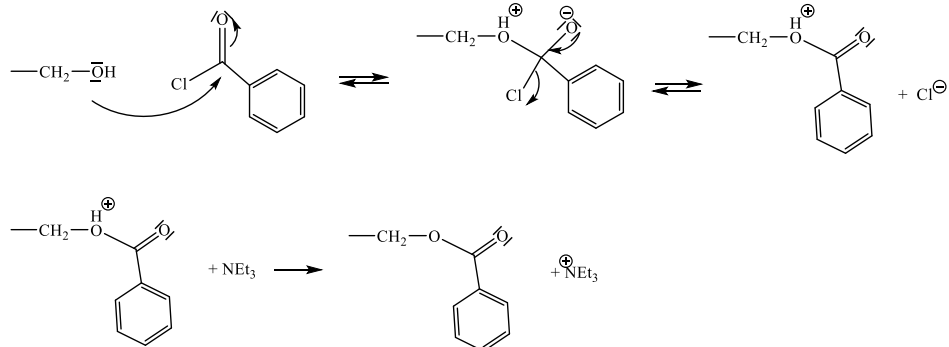


La réaction sélective de l'organomagnésien sur la lactone et non sur l'ester méthylé est aussi liée aux contraintes stéréochimiques .

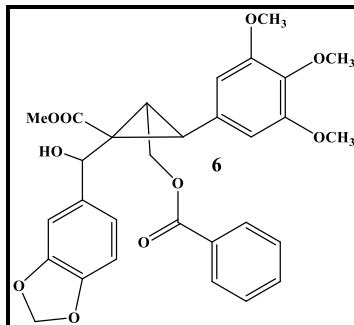
Q7. Par réaction entre la fonction alcool du composé 4 et le chlorure d'acide , on forme l'ester :



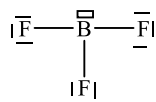
Mécanisme : en se limitant aux parties réactives :



Q8. La réduction chimiosélective de la cétone conduit à l'alcool secondaire :

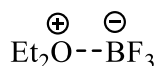


Q9. Pour le trifluorure de bore on compte $3 + 3 * 7 = 24$ électrons de valence , soit 12 doublets à répartir de façon à vérifier la règle de l'octet , d'où la formule de Lewis :



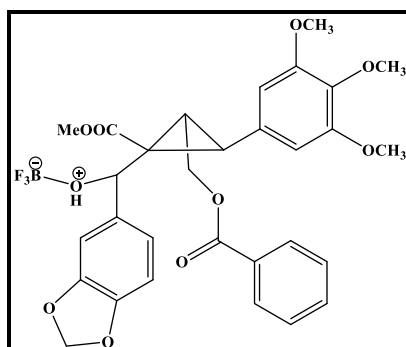
Cette formule fait apparaître une lacune électronique sur le bore : il s'agit d'un **acide de Lewis** .

Q10. L'éther diéthylique est une base de Lewis : la réaction acide-base de Lewis avec BF_3 permet de **stabiliser** ce dernier .



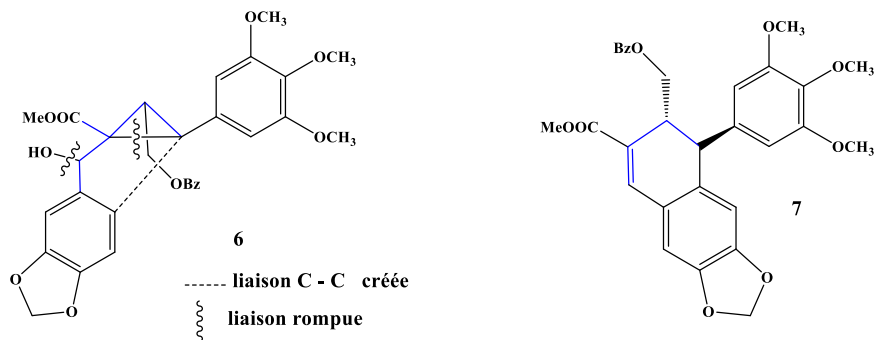
Cf cours sur l'hydroboration , BH_3 disponible en solution dans Et_2O ou Me_2S
Choix du solvant pour la synthèse d'un RMgX ...

Q11. Une réaction analogue à la précédente entre le groupe hydroxyle et BF_3 conduit à l'intermédiaire représenté ci-dessous ; il permet d'activer l'électrophilie de l'atome de carbone

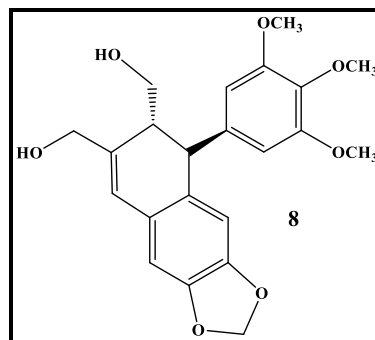


L'étape 4 → 5 constitue une étape de protection de l'alcool initialement présent, alcool primaire dont la réactivité est supérieure à celle de l'alcool secondaire issu de la réduction de la cétone.

Q12. La comparaison des formules des composés 6 et 7 permet de répondre à la question :



Q13. L'hydrure de diisobutylaluminium (noté usuellement DIBAL) réduit les fonctions ester en fonction alcool :



Q14. Le dioxyde de manganèse permet d'oxyder sélectivement l'alcool allylique en aldéhyde.

Analyse par spectroscopie IR :

- apparition d'une bande à 1667 cm^{-1} relative à la vibration d'élongation de la liaison C = O
- apparition d'une bande à 1725 cm^{-1}
- disparition d'une bande à 1483 cm^{-1} relative C - O

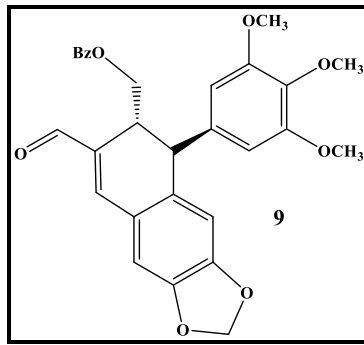
Analyse par spectroscopie RMN¹H

Total des intégrations : 22 pour le composé 8, 22 pour le composé C

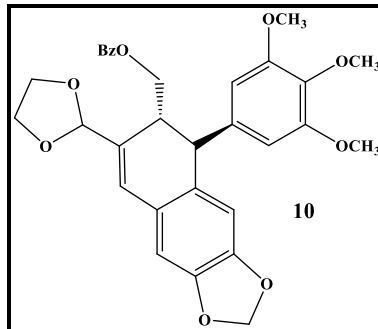
- apparition d'un signal à 9,57 ppm, caractéristique du proton d'un aldéhyde

2. Synthèse de l'aldéhyde podophyllique

Q15. Par analogie à la question Q7, le composé 9 est l'ester de formule :



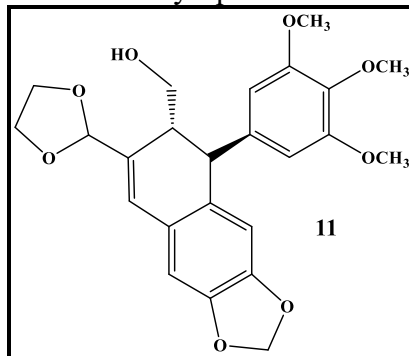
Q16. La fonction aldéhyde est protégée sous forme d'acétal cyclique :



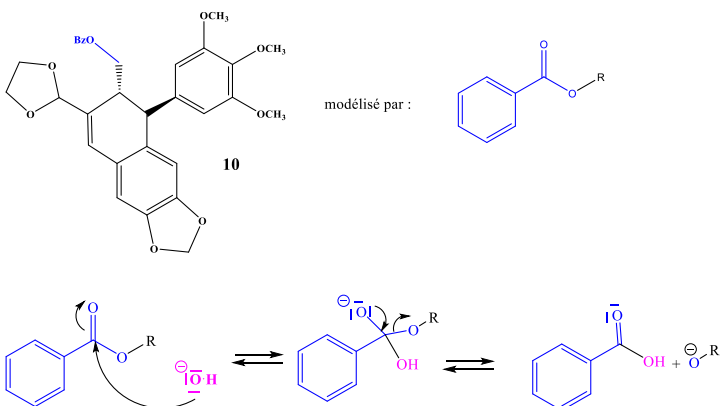
Q17. L'APTS est un **catalyseur acide** qui permet d'activer l'électrophilie de l'aldéhyde .

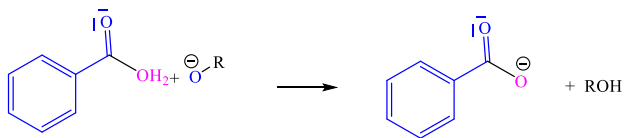
Le benzène est un solvant apolaire , aprotique non miscible à l'eau qui permettra l'utilisation d'un montage de Dean Stark

Q18. L'action de l'hydroxyde de potassium correspond à une réaction de **saponification** qui permet de déprotéger l'alcool protégé sous forme d'ester benzylique .



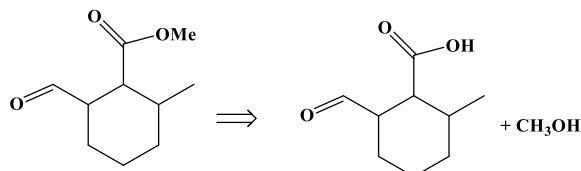
Mécanisme de la saponification en se limitant aux parties réactives :





Q19. L'étape C → 9 permet de **protéger la fonction alcool** et d'éviter ainsi la réaction d'hémiacétalisation intramoléculaire en présence d'APTS .

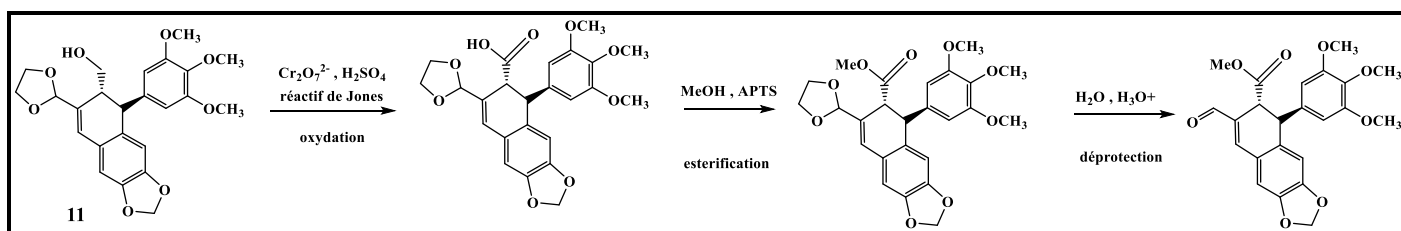
Q20. La fonction ester présente dans le composé final A peut être associée au schéma rétrosynthétique suivant :



Une forme activée de l'acide permettra d'optimiser le rendement en ester ; on pourrait envisager le passage par un chlorure d'acide mais on aurait alors au moins 4 étapes . Pour répondre à l'impératif « 3 étapes au plus », on privilégie l'activation in situ par catalyse acide .

Si on compare les fonctions alcool du composé 11 et la fonction acide carboxylique souhaitée , il n'y a pas de modification de chaîne carbonée , par conséquent on ne peut envisager qu'une oxydation ménagée de l'alcool primaire .

En conclusion , on peut proposer la synthèse suivante :



3. Préparation du précurseur C

Q21. La propriété physique permettant de vérifier que l'on n'a pas un mélange racémique est l'activité optique ; la grandeur à mesurer est le **pouvoir rotatoire** .

Pour mesurer ce pouvoir rotatoire , on utilise un polarimètre de Laurent

Protocole expérimental : un tube de longueur connue (usuellement 1 dm) est rempli avec une solution de l'espèce à analyser.

Le tube est placé dans le polarimètre de Laurent éclairé à l'aide d'une lumière polarisée . L'angle et le sens dont il faut tourner pour rétablir l'équipénombre est l'angle α .

Polarimètre de Laurent :



L'espèce analysée est en solution

Propriétés de l'angle de déviation α

Loi de Biot ; pour une espèce $\alpha = [\alpha]_{25}^D l C$

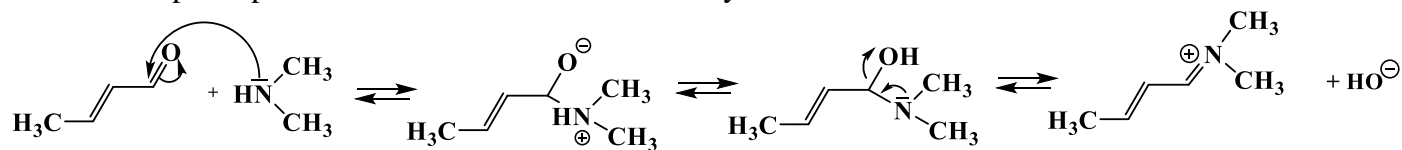
25 : température (°C) , D : lampe au sodium

$[\alpha]_{25}^D$ **pouvoir rotatoire spécifique** de l'espèce ,
valeurs opposées pour deux énantiomères

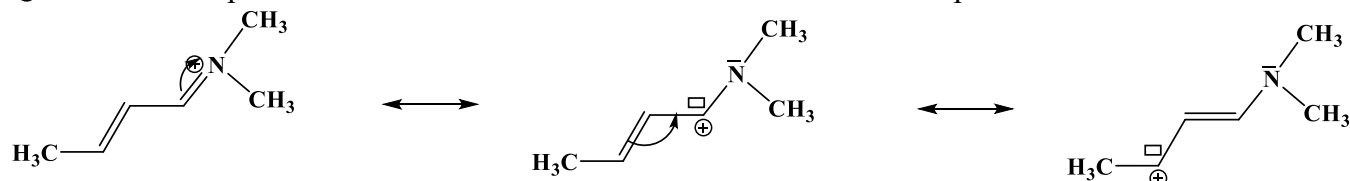
α est une grandeur additive

Q22. L'obtention d'un seul énantiomère avec un très large excès énantiomérique n'est compatible qu'avec une induction asymétrique ; c'est précisément le catalyseur chiral 14 qui permet cette dernière .

Q23. En synthèse organique , une amine présente des propriétés nucléophiles : ce sont ces propriétés qui sont mises à profit pour réaliser une addition sur l'aldéide .

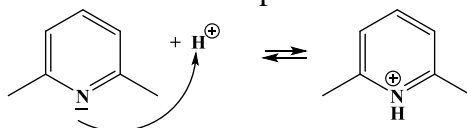


Q24. L'iminium présente bien deux atomes de carbone à caractère électrophile :



Q25. Les H du groupe méthylène en alpha des deux groupes -COOMe et du brome sont acide ; la base conjuguée associée est stabilisée par mésomérie suite à l'effet - M cumulatif des deux groupes ester .

Q26. La lutidine est une base au sens de Bronsted : elle peut fixer un H^+



Cette base présente l'avantage de ne pas être nucléophile .

Q27. Conformément aux réponses précédentes :

- L'aldéide 13 réagit sur l'amine 14 pour conduire à un ion iminium
- La réaction acide base entre le composé 12 et la lutidine conduit à un carbanion , nucléophile carboné potentiel
- Ce nucléophile carboné s'additionne sur un des atomes de carbone électrophile de l'iminium
- Une SN intramoléculaire est à l'origine de la formation du cycle de type cyclopropane
- Enfin l'iminium redonne la fonction aldéide (*réaction réversible ...*)

