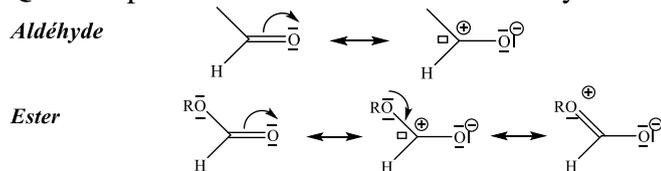


## Sujet 1 : Synthèse totale d'aldéhydes podophylliques

### ENS , BCPST , 2024

#### 1. Synthèse de l'aldéhyde podophyllique C

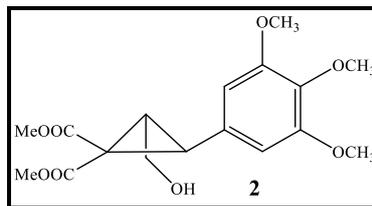
**Q1.** Comparaison de la réactivité des aldéhydes et esters vis-à-vis d'un nucléophile



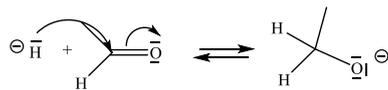
L'effet + M de l'oxygène de l'ester contribue à diminuer l'électrophilie du carbone : l'aldéhyde est plus réactif que l'ester vis-à-vis d'un nucléophile.

**Q2.**  $\text{NaBH}_4$  est un **nucléophile hydrogène** qui réagit sélectivement sur la fonction aldéhyde pour conduire à un alcool primaire .

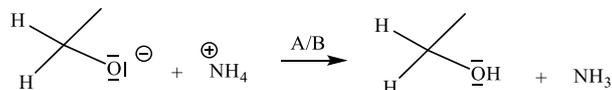
**Q3.** Le composé 2 est l'alcool de formule



Mécanisme : en se limitant aux parties utiles et en modélisant  $\text{NaBH}_4$  par  $\text{H}^-$  :



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 :

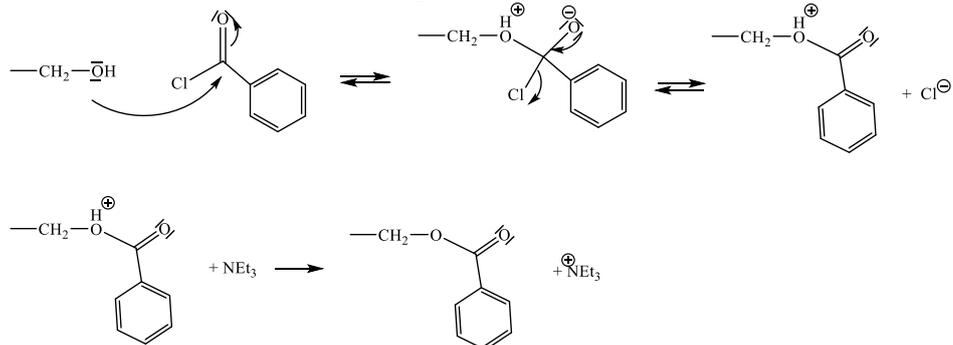
Activation électrophile

Addition Nucléophile

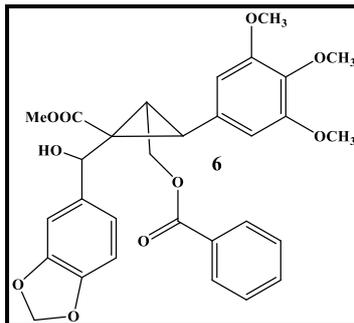
Elimination



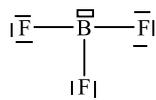
Mécanisme : en se limitant aux parties réactives :



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

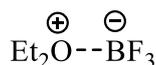


Q9. Pour le trifluorure de bore on compte  $3 + 3 * 7 = 24$  électrons de valence , soit 12 doublets à répartir de façon à vérifier la règle de l'octet , d'où la formule de Lewis :



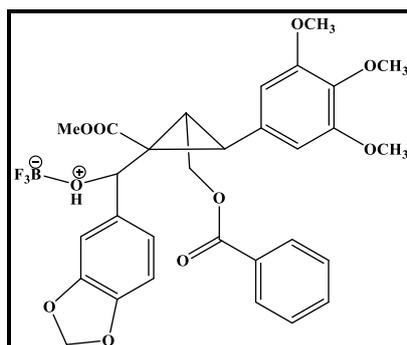
Cette formule fait apparaître une lacune électronique sur le bore : il s'agit d'un **acide de Lewis** .

Q10. L'éther diéthylique est une base de Lewis : la réaction acide-base de Lewis avec  $\text{BF}_3$  permet de **stabiliser** ce dernier .



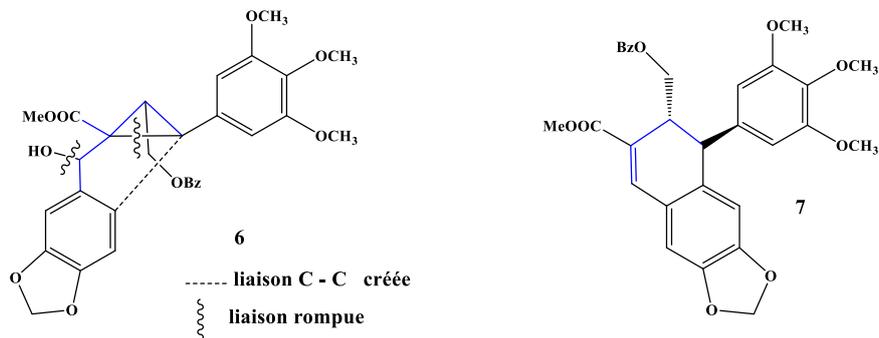
Cf cours sur l'hydroboration ,  $\text{BH}_3$  disponible en solution dans  $\text{Et}_2\text{O}$  ou  $\text{Me}_2\text{S}$   
 Choix du solvant pour la synthèse d'un  $\text{RMgX}$  ...

Q11. Une réaction analogue à la précédente entre le groupe hydroxyle et  $\text{BF}_3$  conduit à l'intermédiaire représenté ci-dessous ; il permet d'activer l'électrophilie de l'atome de carbone

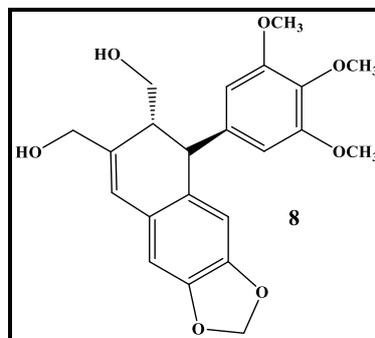


L'étape 4 → 5 constitue une étape de protection de l'alcool initialement présent, alcool primaire dont la réactivité est supérieure à celle de l'alcool secondaire issu de la réduction de la cétone.

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



**Q13.** L'hydruure 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  $1667\text{ cm}^{-1}$  relative à la vibration d'élongation de la liaison C = O
- apparition d'une bande à  $1725\text{ cm}^{-1}$
- disparition d'une bande à  $1483\text{ cm}^{-1}$  relative C – O

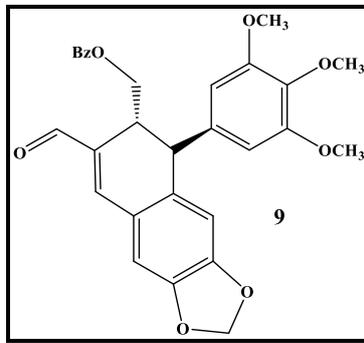
Analyse par spectroscopie RMN<sup>1</sup>H

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

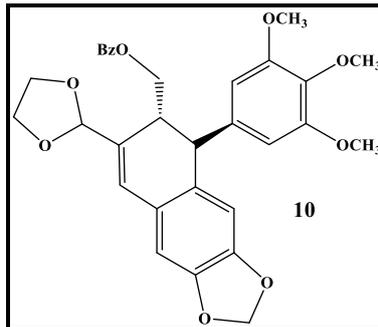
- apparition d'un signal à 9,57 ppm, caractéristique du proton d'un aldéhyde

## 2. Synthèse de l'aldéhyde podophyllique

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



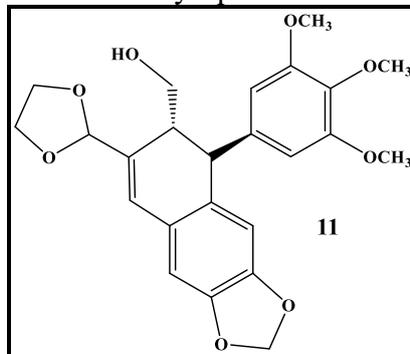
**Q16.** La fonction aldéhyde est protégée sous forme d'acétal cyclique :



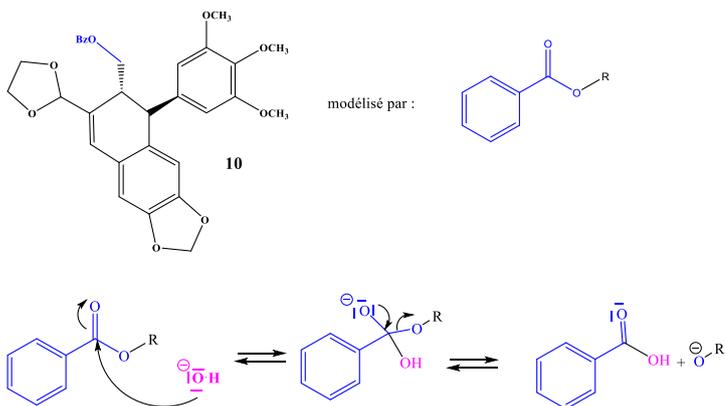
**Q17.** L'APTS est un **catalyseur acide** qui permet d'activer l'électrophilie de l'aldéhyde .

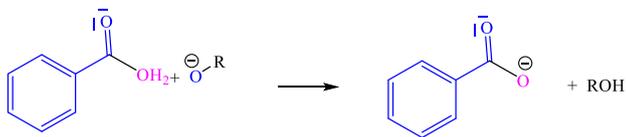
Le benzène est un solvant apolaire , aprotique non miscible à l'eau qui permettra l'utilisation d'un montage de Dean Stark

**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 .



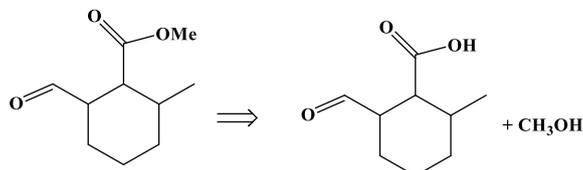
Mécanisme de la saponification en se limitant aux parties réactives :





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

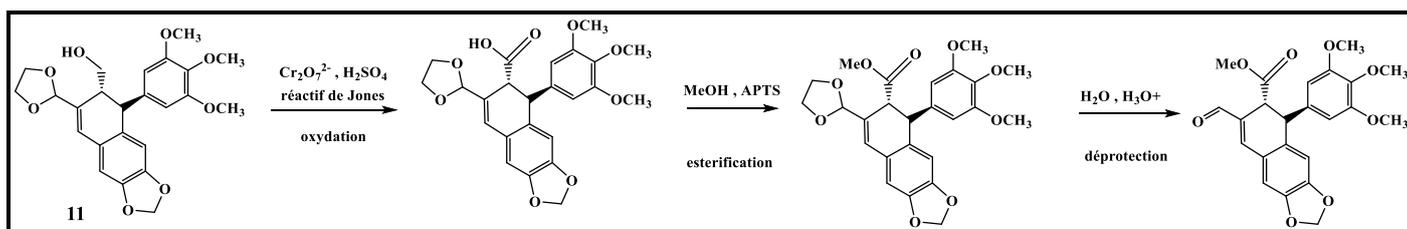
**Q20.** La fonction ester présente dans le composé final A peut être associée au schéma rétrosynthétique suivant :



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  $\alpha$  .

Polarimètre de Laurent :



L'espèce analysée est en solution

**Propriétés de l'angle de déviation  $\alpha$**

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

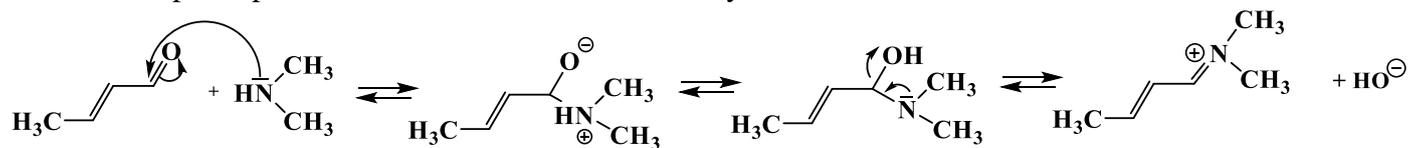
25 : température (°C) , D : lampe au sodium

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

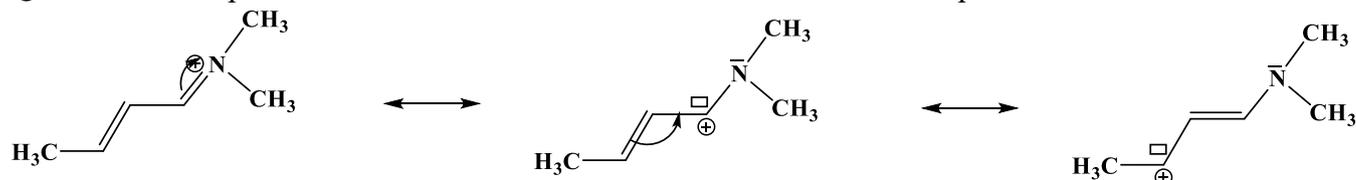
$\alpha$  est une grandeur additive

**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'aldéhyde .

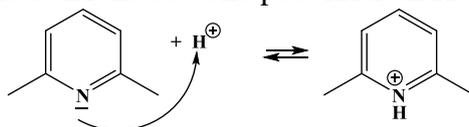


**Q24.** L'iminium présente bien deux atomes de carbone à caractère électrophile :



**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<sup>+</sup>



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

**Q27.** Conformément aux réponses précédentes :

- L'aldéhyde 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 aldéhyde ( *réaction réversible ...* )

