Partie C : Synthèse totale d'aldéhydes podophylliques

Les oxydes de manganèse ont des propriétés oxydantes particulièrement utiles en synthèse organique. En particulier, des oxydations d'alcools chimiosélectives peuvent être exploitées en fonction de l'oxyde utilisé et des conditions dans lesquelles la réaction est effectuée. Cette synthèse illustre l'utilisation d'un tel oxyde en synthèse totale.

Dans cette partie, des représentations réduites des molécules pourront être introduites pour les mécanismes si elles sont explicitement définies dans la copie ou dans l'énoncé.

La podophyllotoxine est un composé naturel de la famille des cyclolignans. On le trouve dans la résine de Podophyllum, présente chez une famille de plantes répandues en particulier en Asie (plus spécifiquement en Afghanistan et en Chine). De nombreux dérivés ont été synthétisés et ont montré des propriétés cytotoxiques, antivirales, insecticides…
Parmi ces composés, on s'intéresse plus particulièrement dans ce problème à la synthèse de deux aldéhydes podophylliques connus pour leurs propriétés anti-tumorales.

Cette partie est organisée en trois sous-parties indépendantes, chacune s'intéressant à l'une des étapes de la synthèse représentée sur la figure 5. La sous-partie 1 concerne la synthèse du composé cible **C** à partir du précurseur **1**. La sous-partie 2 détaille la formation d'un second composé cible **A** à partir du produit précédemment formé. Enfin, la sous-partie 3 précise l'élaboration du précurseur **1** à partir d'une molécule plus simple (**13**).

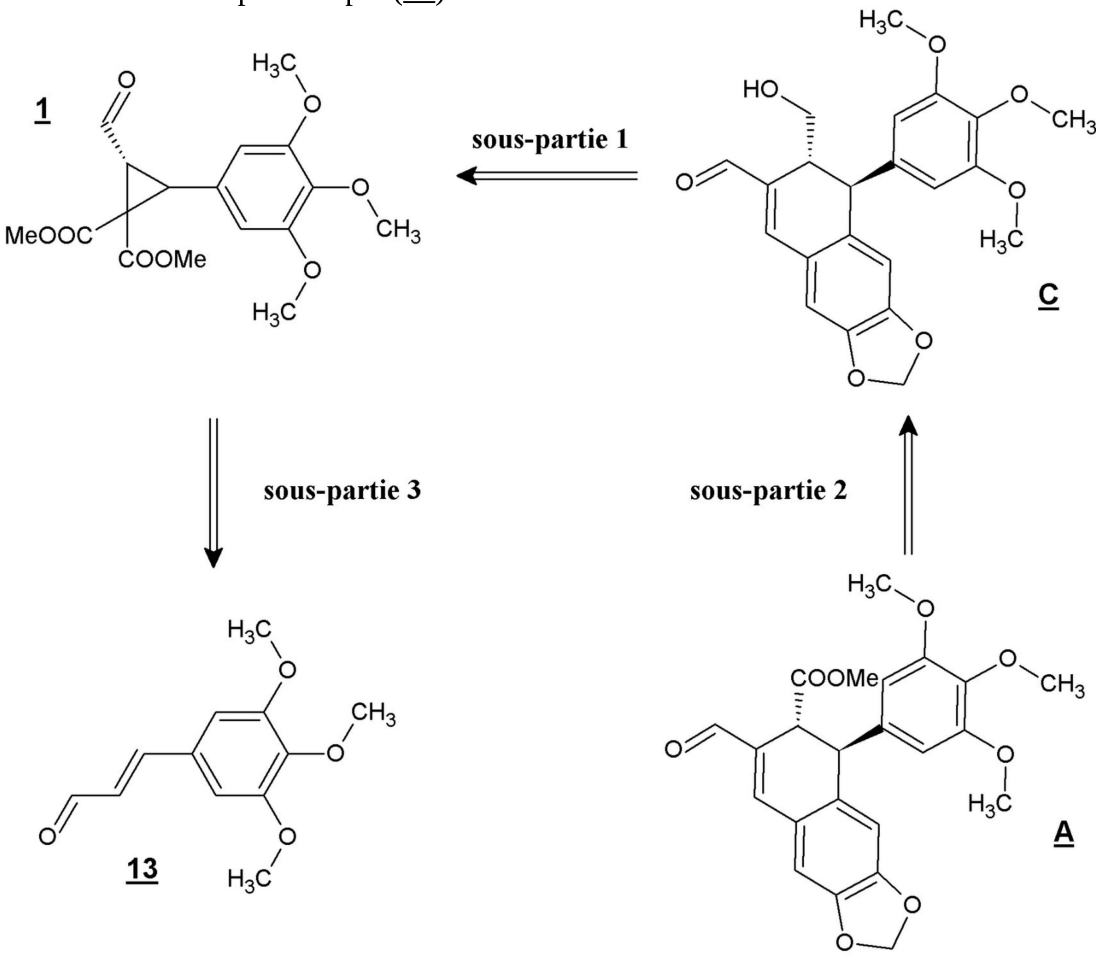


Figure 5 : organisation de la synthèse étudiée dans cette partie

1. Synthèse de l'aldéhyde podophyllique C

La synthèse démarre à partir du précurseur **1** dont la préparation sera étudiée dans la sous-partie 3. Ce composé **1** est mis en contact avec du tétrahydruroborate de sodium dans un mélange de tétrahydrofurane (THF) et de méthanol (MeOH). Après hydrolyse du milieu par une solution de chlorure d'ammonium, un composé **2** non purifié est obtenu, puis dissous dans du trichlorométhane contenant de l'acide paratoluènesulfonique (APTS), aboutissant à la formation d'un composé **3** (avec un rendement de 86 % à partir de **1**). Ce composé **3** contient un cycle de plus que le composé **2**. Une transformation en une étape permet alors d'obtenir le produit **4** avec un rendement de 93 %.

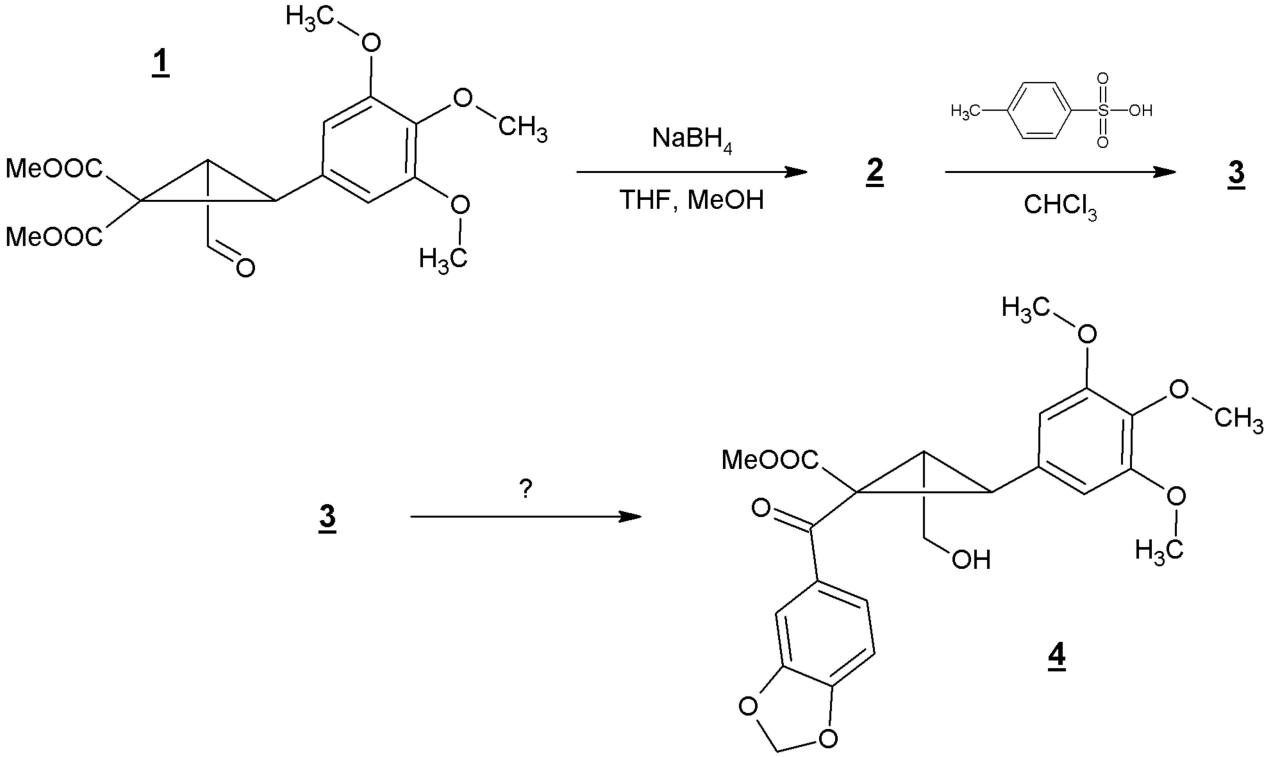


*Figure 6 : première phase de la synthèse du composé **C***

Les principales bandes relevées sur le spectre infrarouge de **3** mesuré en pastille de bromure de potassium sont (toutes les valeurs sont en cm^{-1}) : 3001, 2955, 2835, 1784, 1742, 1591, 1126, 1069.

31. En explicitant plusieurs formules mésomères, comparer l'électrophilie des fonctions esters et aldéhydes.

32. En déduire la chimiosélectivité du réactif $NaBH_4$ sur le composé **1**.

33. Représenter la structure du produit **2** et donner un mécanisme simplifié rendant compte de sa formation.

34. En s'inspirant de la réactivité des dérivés d'acides carboxyliques, proposer un mécanisme pour l'étape **2** → **3**.

35. Justifier la sélectivité de cette transformation et représenter la structure du composé **3**.

36. Proposer un réactif permettant de transformer en une étape le composé **3** en **4** et justifier la chimiosélectivité inattendue de l'étape **3** → **4**.

Le produit **4** est alors soumis à l'action du chlorure de benzoyle (BzCl) en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane. Le composé **5** est obtenu avec un rendement de 95 %, puis réagit avec du tétrahydruroborate de sodium dans un mélange de tétrahydrofurane et de méthanol pour donner le produit **6** avec un rendement de 70 %. Une étape supplémentaire avec le diéthyléthérate de trifluorure de bore dans le 1,2-dichloroéthane aboutit au produit **7** avec un rendement de 70 %.
Dans la suite, le diéthyléthérate de trifluorure de bore est noté BF_3•OEt_2, ce qui signifie qu'on l'introduit sous la forme d'un *adduit*, c'est-à-dire une espèce macromoléculaire formée de deux molécules en interaction non covalente. Pour l'étude de la réactivité, ce composé peut être modélisé par l'espèce BF_3.

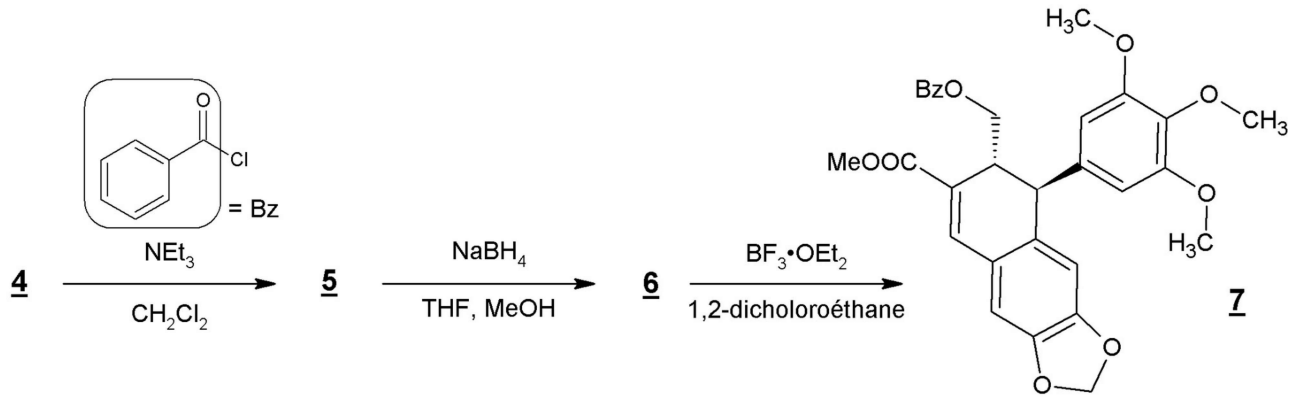


*Figure 7 : deuxième phase de la synthèse du composé **C***

37. Représenter la structure du produit **5** et détailler le mécanisme aboutissant à sa formation.

38. Représenter la structure du produit **6**.

39. Représenter une formule de Lewis pour BF_3 et en déduire le type de réactivité du composé introduit.

40. Préciser, à l'aide de la question 39, le rôle de l'éther diéthylique introduit dans l'adduit BF_3•OEt_2.

41. Représenter la structure du premier intermédiaire réactionnel formé lors de la transformation **6** → **7** et expliquer précisément l'intérêt, sur le plan de la stratégie de synthèse, de l'étape **4** → **5**.

42. Sans chercher à le justifier précisément, par comparaison entre les structures de **6** et de **7**, repérer, sur une reproduction de la structure du composé **6**, les liaisons carbone-carbone présentes dans **6** qui sont rompues et les atomes de carbone de **6** entre lesquels une liaison est formée lors de la transformation **6** → **7**.

L'aldéhyde podophyllique **C** est obtenu en deux étapes à partir de **7** : le composé **7** réagit avec l'hydrure de diisobutylaluminium, un composé donneur d'hydrure, dans le dichlorométhane en donnant le composé **8** avec un rendement de 96 % ; ce composé est converti par action de dioxyde de manganèse dans le dichlorométhane en l'aldéhyde **C** avec un rendement de 97 %.

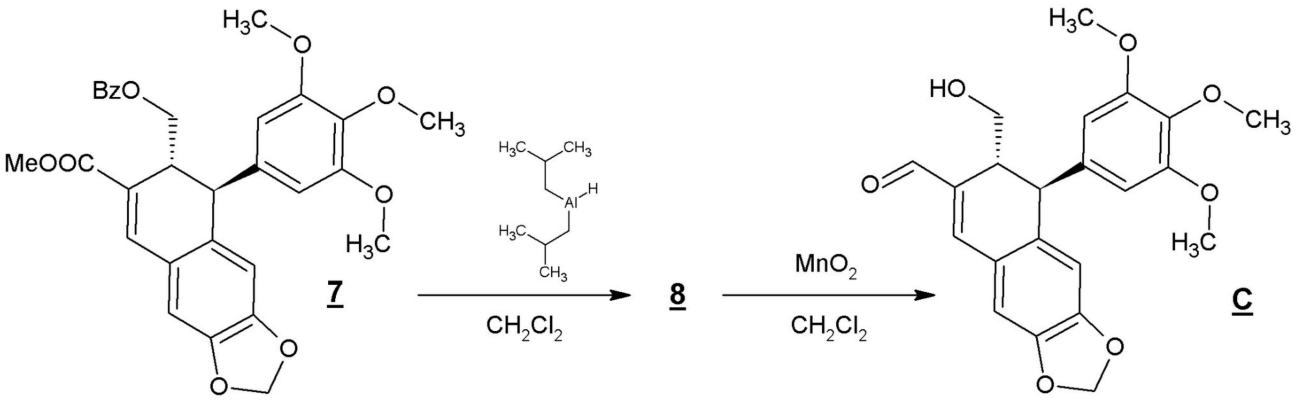


*Figure 8 : dernière phase de la synthèse du composé **C***

Les principales bandes relevées sur deux spectres infrarouges mesurés en pastille de bromure de potassium sont données (toutes les valeurs sont en cm^{-1}) :
8 : 3387, 2934, 1589, 1483, 1126, 1038
C : 3416, 2938, 1667, 1589, 1225, 1125, 1036

Ainsi que les spectres de RMN ^1H mesurés à 400 MHz dans le chloroforme deutéré :

8		
δ (ppm)	multiplicité	intégration relative
2,72	td (6,6, 3,0 Hz)	1
3,65	dd (6,6, 1,5 Hz)	2
3,75	s	6
3,79	s	3
4,03	d (3,0 Hz)	1
4,14	qd (12,9, 1,0 Hz)	2
5,93	s	2
6,28	s	2
6,45	s	1
6,57	s	1
6,67	s	1

C		
δ (ppm)	multiplicité	intégration relative
1,78	dd (6,6, 5,4 Hz)	1
3,24-3,29	m	1
3,43	ddd (10,7, 8,3, 6,6 Hz)	1
3,66	dt (10,7, 8,3 Hz)	1
3,73	s	6
3,78	s	3
4,29	s	1
6,02	s	2
6,18	s	2
6,71	s	1
6,87	s	1
7,28	s	1
9,57	s	1

Abréviations : singulet (s), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), multiplet (m)

43. Représenter la structure du composé **8**.

44. Identifier les signaux dans les spectres IR et de RMN ^1H qui apparaissent et disparaissent lors de la transformation de **8** en **C**, et en déduire les groupes fonctionnels modifiés. *On ne cherchera pas à attribuer tous les signaux mais seulement à repérer les différences les plus significatives entre les spectres permettant de conclure sur la transformation effectuée.*

2. Synthèse de l'aldéhyde podophyllique A

Dans la famille des aldéhydes podophylliques, deux autres composés peuvent être dérivés de **C** : les aldéhydes podophylliques **A** et **B** qui ne diffèrent entre eux que par une chaîne latérale. Dans cette sous-partie, on s'intéresse à la synthèse de **A**.

Le composé **C** est soumis à l'action du chlorure de benzoyle (BzCl) en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane, aboutissant à un composé **9** avec un rendement de 98 %. Ce composé réagit avec de l'éthylène glycol en présence d'acide paratoluènesulfonique dans le benzène, ce qui donne un produit **10** non isolé, qui réagit par la suite avec de l'hydroxyde de potassium dans le méthanol. Un produit **11** est obtenu avec un rendement de 93 % sur les deux dernières étapes. Le produit **A** peut alors être préparé à partir du composé **11**.

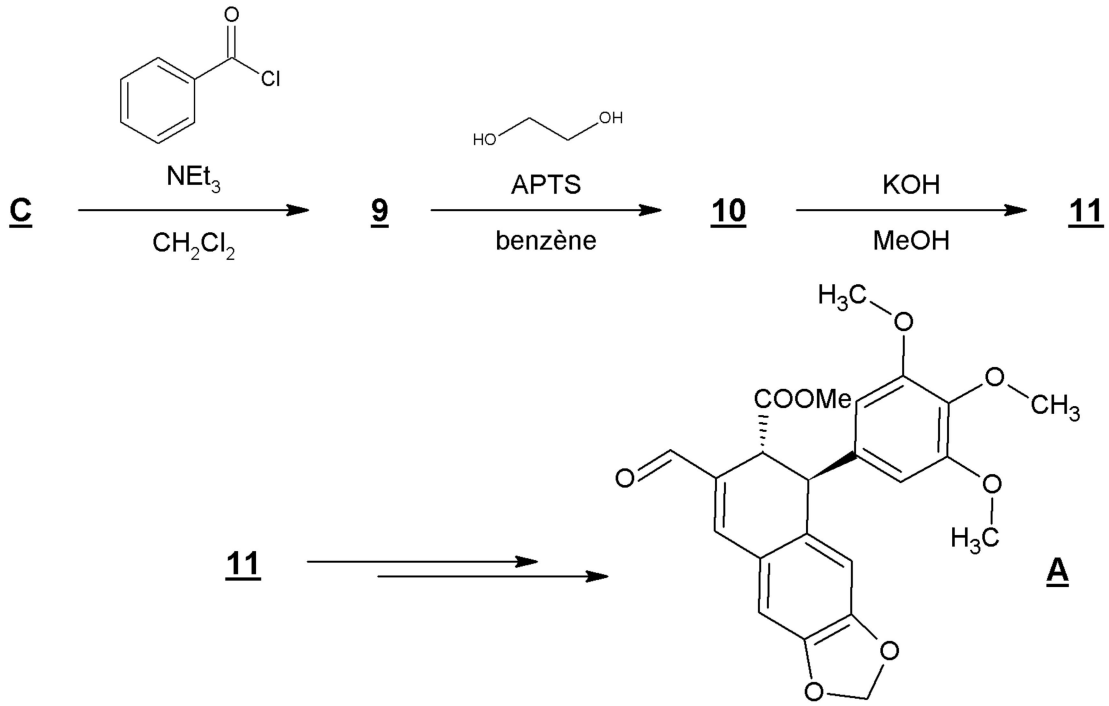


*Figure 9 : préparation du produit **A** à partir du composé **C***

45. Représenter la structure de **9**.

46. Représenter la structure de **10** et détailler le mécanisme conduisant à sa formation.

47. Justifier les conditions expérimentales de la transformation **9** → **10**.

48. Représenter la structure de **11** et détailler le mécanisme conduisant à sa formation.

49. Préciser l'intérêt, sur le plan de la stratégie de synthèse, de l'étape **C** → **9**.

50. Proposer une synthèse du composé **A** à partir de **11** en trois étapes au plus (hors éventuelles étapes d'hydrolyse) en détaillant autant que possible les conditions expérimentales à utiliser.

3. Préparation du précurseur de C

Le composé **1** (précurseur de **C**) est synthétisé en une seule étape à partir de l'α-bromomalonate de diméthyle **12** et de l'aldéhyde conjugué **13** dans le dichlorométhane en présence de 2,6-lutidine avec un rendement de 91 %. Le catalyseur **14** est introduit dans des proportions de 20 % (par rapport à **13**). L'énantiomère **1** représenté est obtenu en large excès (97,5 %, 2,5 % pour l'autre énantiomère).

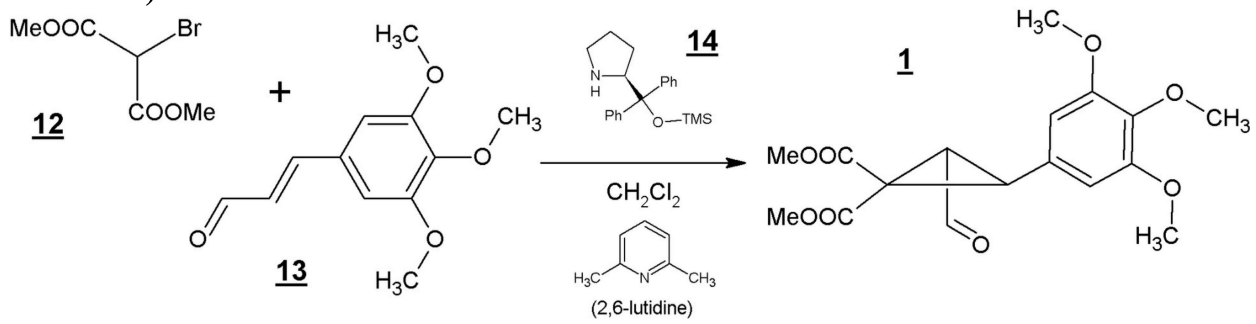


*Figure 10 : préparation d'un précurseur du composé **C***
*Dans la structure de **14**, TMS représente $Si(CH_3)_3$*

51. Préciser la grandeur qui permet de montrer que le composé **1** n'est pas présent sous la forme d'un mélange racémique et détailler à l'aide d'un schéma comment la mesurer.

52. Montrer, sur la base des données expérimentales et sans détailler le mécanisme, que le catalyseur **14** intervient lors de la formation du composé **1**.

Dans des conditions proches de celles de la figure 10, la conversion d'un aldéhyde conjugué **a** en un iminium **b** peut se produire. Chaque étape du mécanisme de cette transformation est réversible.

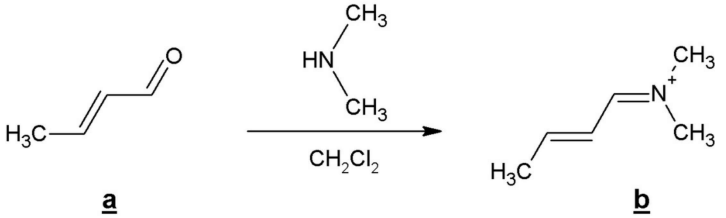


Figure 11 : formation schématique d'un iminium

53. Proposer un mécanisme de formation du produit **b** à partir du réactif **a** et de la diméthylamine.

54. Montrer, en explicitant plusieurs formules mésomères, que le composé **b** présente plusieurs sites électrophiles.

55. Justifier que le composé **12** possède un proton acide.

56. Indiquer, en le justifiant, les propriétés de la 2,6-lutidine intéressantes pour cette transformation.

57. À partir des questions 53 à 56, proposer un mécanisme de formation du produit **1** sans tenir compte de la stéréochimie.

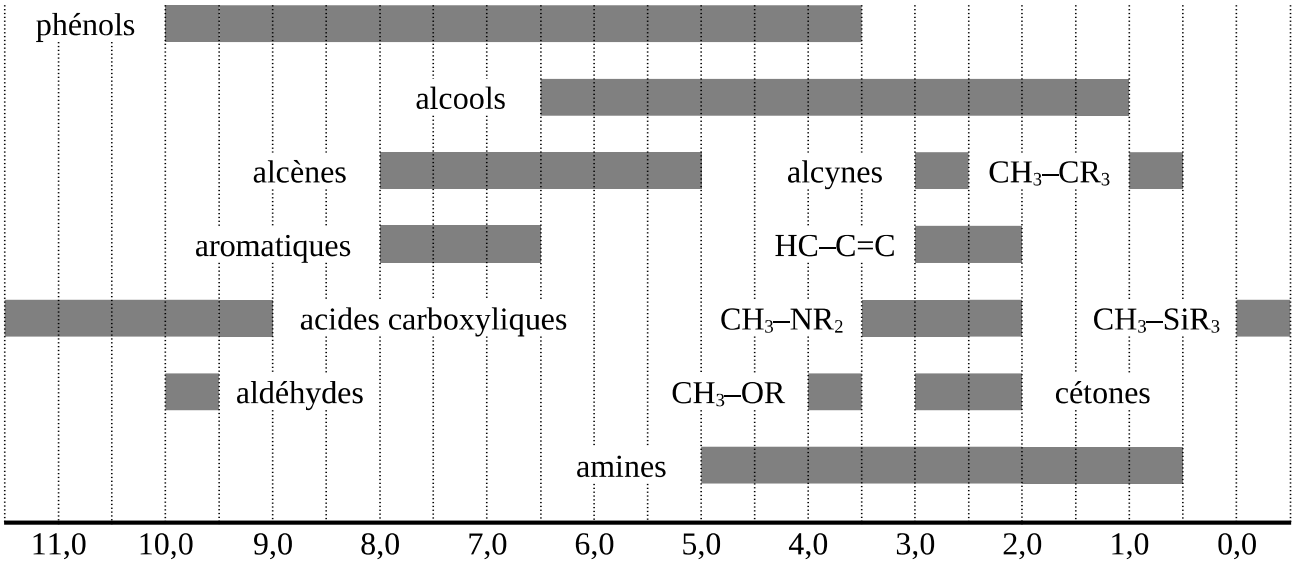
58. Déterminer l'étape du mécanisme à laquelle la stéréochimie du produit **1** est fixée.

* * * * * Fin de l'épreuve * * * * *

Données

1. Table de données de RMN ^1H

Déplacements chimiques (en ppm par rapport au signal du tétraméthylesilane)



2. Données de spectroscopie infrarouge

Bandes de vibration de certains groupes caractéristiques en spectroscopie infrarouge

Groupe fonctionnel	Nombre d'onde σ (cm^{-1})
O–H	3200-3600
C–H	2850-3100
C=O	1650-1820
C=C	1500-1650
C–O	1100-1300