

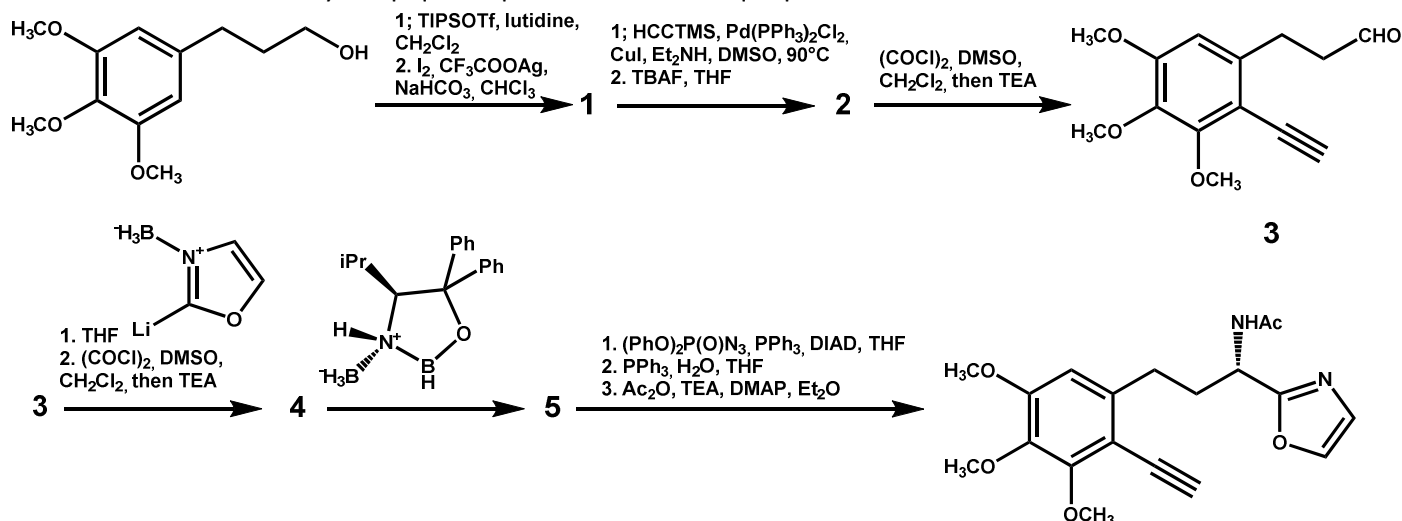
SOOC du 21 mars 2016

Synthèse totale de la colchicine

(Jae Chol Lee, Shu-juan Jin, and Jin Kun Cha. J. Org. Chem., 1998, 63 (9), 2804-2805)

Isolée à partir des colchiques en 1820, la colchicine est uniquement utilisée de nos jours pour le traitement de la goutte. C'est aussi un anti-mitotique qui se lie à la tubuline pour inhiber la polymérisation des microtubules et ainsi bloquer la mitose. L'une des synthèses totales de la colchicine (voir Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 3230-3256) est celle de Cha et coll en 18 étapes et un rendement de 1.9%.

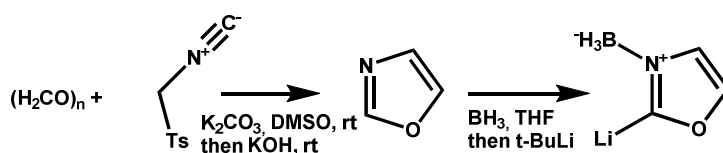
1. De l'alcool 4-méthylsinapique au précurseur aromatique pentasubstitué



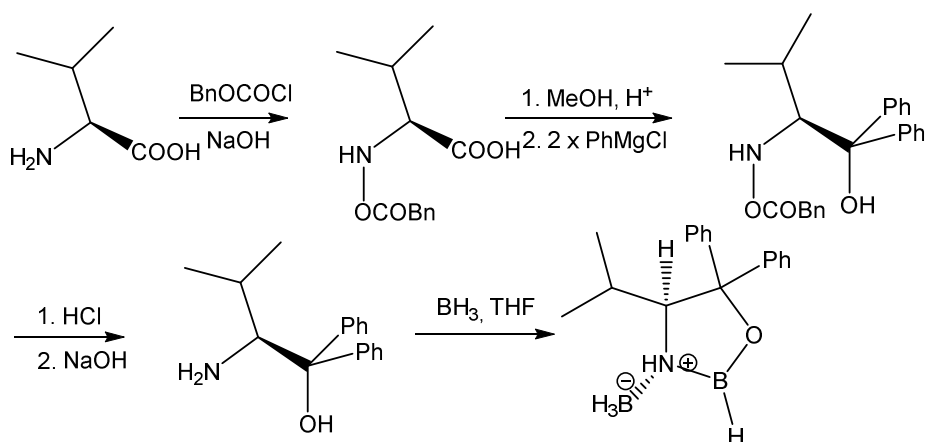
TIPS : triisopropylsilyl, Tf : trifluoromethanesulfonyl, TMS : trimethylsilyl, TBAF : tetrabutylammonium fluoride, Boc : t-butoxycarbonyl, DMAP : 4-aminopyridine

Donner la structure de 1, 2, 3, 4 et 5.

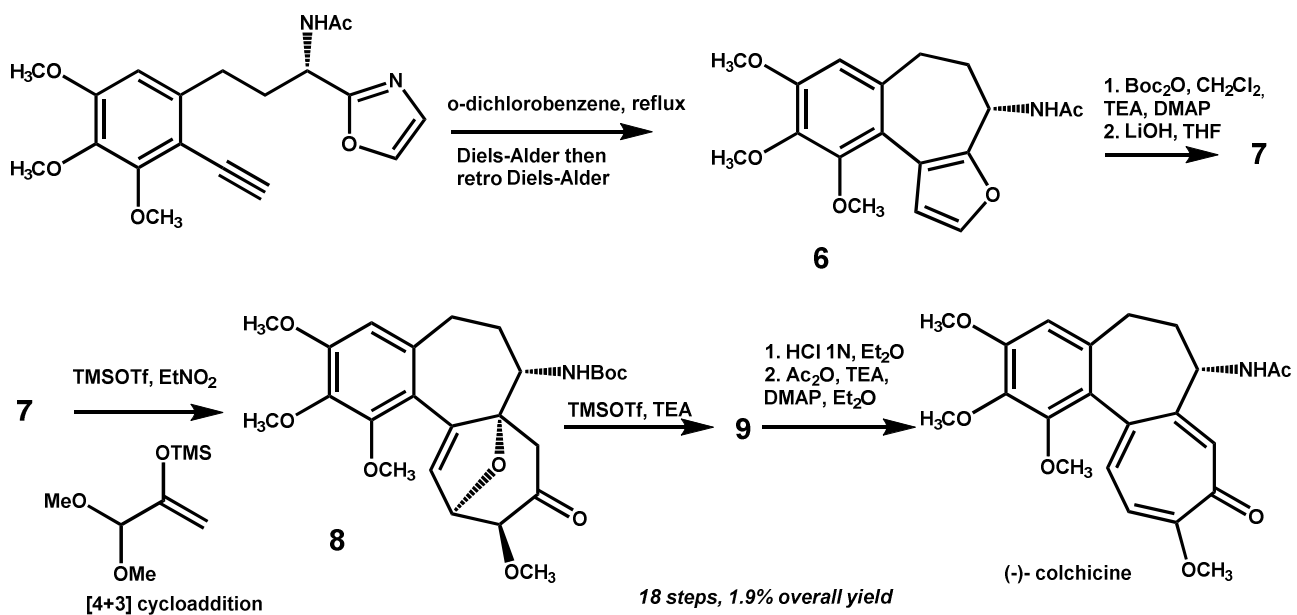
Donner le mécanisme conduisant à l'oxazole ci-dessous.



Lors de cette synthèse la deuxième réaction de Swern va permettre de contrôler la stéréochimie du centre d'asymétrie par réduction énantiosélective de la cétone 4 en alcool 5. Expliquer cette énantiosélectivité. La synthèse de l'oxazaborolidine est donnée ci-dessous.



2. Du précurseur aromatique tétrasubstitué à la colchicine



Attention trois réactions péricycliques successives (dont deux dans la même étape). Question facultative : les auteurs ont testés la réaction de [4+3]cycloaddition sur **6**, ce qui aurait réduit la synthèse de 4 étapes. Ils obtiennent le mauvais isomère (au niveau du cycle à 7 chaînons). Lequel et pourquoi ?