B. Synthèse de la vitamine E

Lorsqu'un composé naturel est présent en faibles quantités dans les fruits et légumes, son extraction n'est pas toujours pertinente. La synthèse constitue alors une alternative pour son obtention. Certaines étapes de la synthèse totale de la vitamine E sont ainsi étudiées. Celle-ci est présente en faible proportion dans les mûres (environ 3,5 mg pour 100 g de fruits)[5] et possède une activité antioxydante qui en fait un nutriment essentiel pour l'homme selon le *National Research Council* des États-Unis. La forme biologiquement la plus active de la vitamine E est l'α-tocophérol **2**. Le schéma rétrosynthétique de sa synthèse à partir des synthons **(−)-3** et **4** est présenté en figure 9.

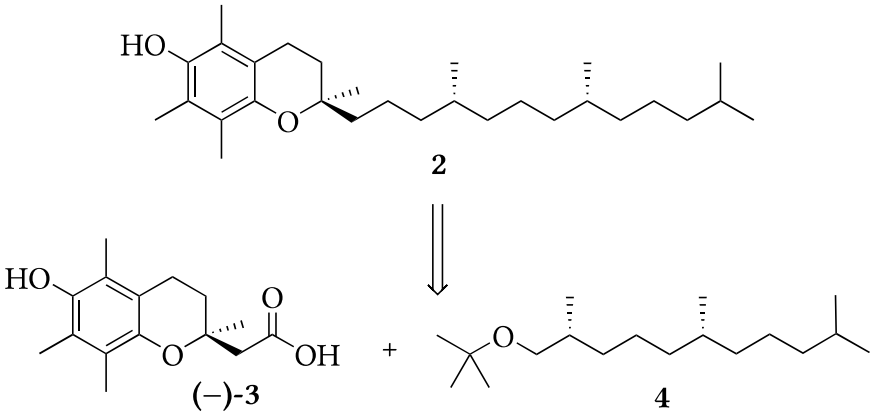


FIGURE 9 : Schéma rétrosynthétique d'obtention de la vitamine E **2** par J.W. Scott *et al.*.

1. Obtention du synthon (−)-3

Le schéma de synthèse du synthon **(−)-3** est présenté en figure 10.

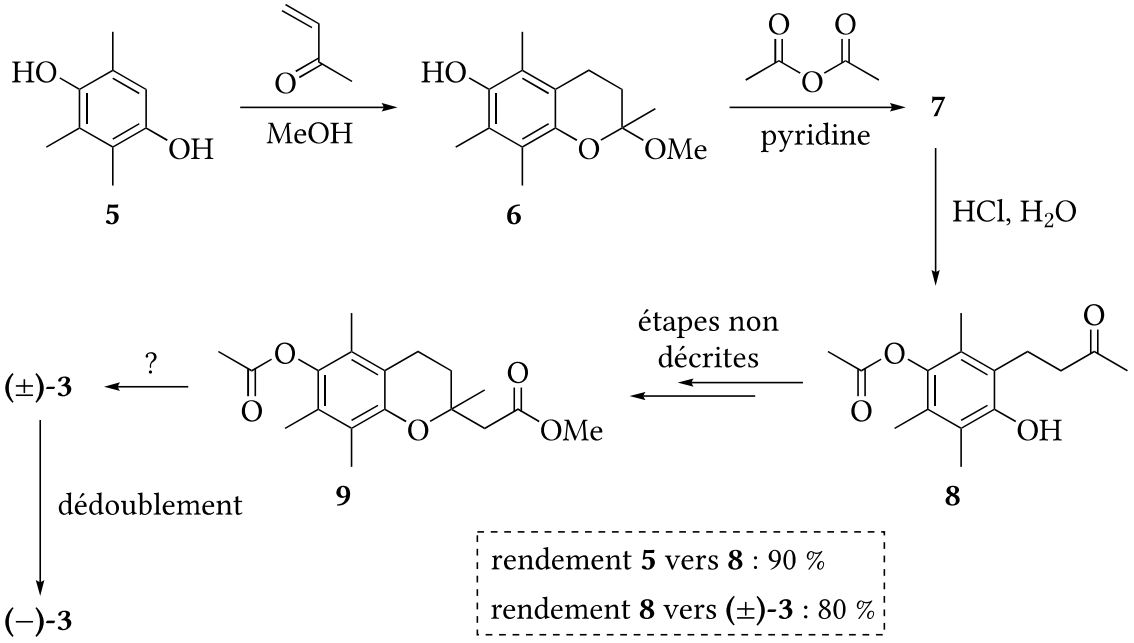


FIGURE 10 : Schéma de synthèse du synthon **(−)-3**.

Q 33. Indiquer la fonction chimique formée lors de la transformation du composé **5** en composé **6**.

5. J.W. Scott *et al.*, *Syntheses of (2R,4'R,8'R)-α-Tocopherol and (2R,3'E,7'E)-α-Tocotrienol*, *Helv. Chim. Acta*, 1976.

Q 34. Donner la structure du composé **7** puis écrire l'équation de réaction permettant de modéliser son obtention à partir du composé **6**.

Q 35. Proposer un mécanisme réactionnel pour expliquer la formation du composé **7** à partir du composé **6**.

Q 36. Proposer un mécanisme réactionnel pour rendre compte de la formation du composé **8** à partir du composé **7**.

Le composé **8** est transformé en composé **9**, obtenu sous la forme d'un racémique, suivant deux étapes non décrites.

Q 37. Proposer des conditions opératoires pour former le synthon **3** sous la forme d'un racémique **(±)-3** à partir du composé **9**.

Le spectre IR du composé **(±)-3** présente des bandes d'absorption aux nombres d'onde suivants (en cm^{-1}) : 3500, 3400-2300 et 1670.

Q 38. Justifier que le spectre infrarouge est cohérent avec la formation du synthon **(±)-3** à partir du composé **9**.

Afin d'isoler le synthon **(−)-3** du racémique **(±)-3**, une étape de dédoublement, non étudiée, est finalement mise en place.

2. Obtention du synthon 4

Le schéma de synthèse du synthon **4** est présenté en figure 11.

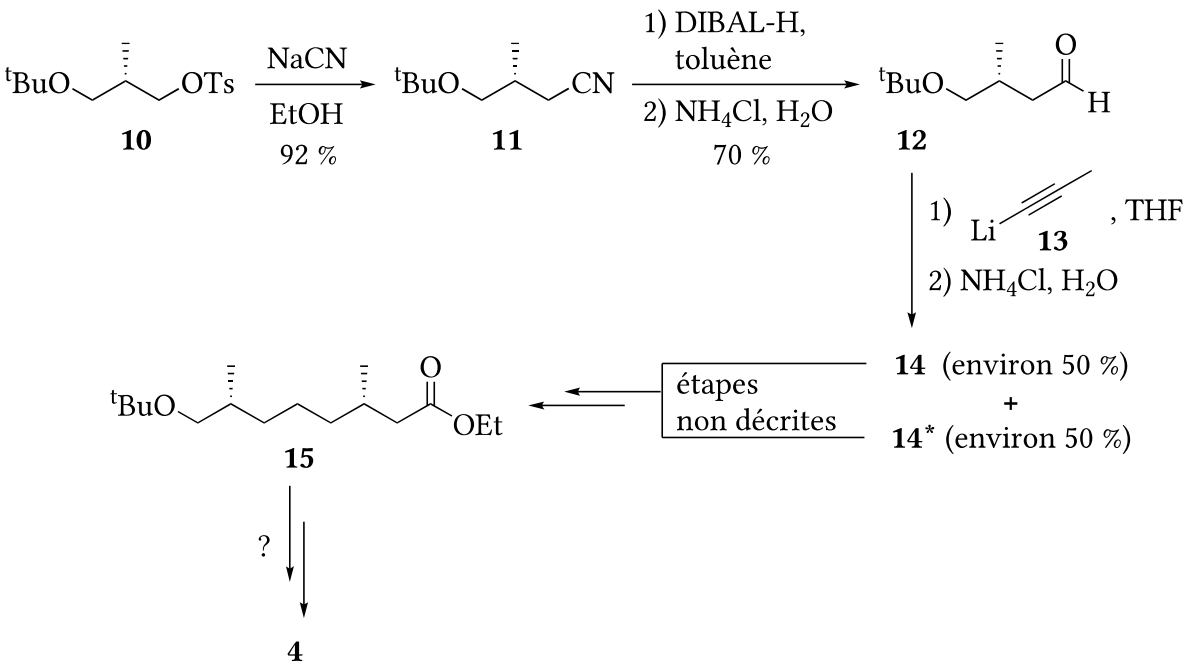


FIGURE 11 : Schéma de synthèse du synthon **4**.

Q 39. Donner le schéma de Lewis de l'anion CN^- puis justifier le site nucléophile intervenant dans la transformation **10** → **11**.

Q 40. Écrire, en justifiant la réponse, un mécanisme réactionnel pour la transformation **10** → **11**.

Q 41. Discuter l'intérêt de l'utilisation du tosylate **10** plutôt que de l'alcool correspondant pour synthétiser le composé **11**.

Le composé **11** est réduit sélectivement en aldéhyde **12**. Le spectre RMN ^{1}H du composé **12** présente certains signaux caractéristiques : 9,67 ppm (s, 1H), 1,23 ppm (s, 9H) et 1,07 ppm (d, 3H).

Q 42. En justifiant la réponse (déplacement chimique, intégration et multiplicité), attribuer à chacun des signaux caractéristiques du spectre de RMN ^{1}H du composé **12** les atomes d'hydrogène correspondants.

La formation des composés **14** et **14*** repose sur l'utilisation de l'organolithien **13** présentant la même réactivité que l'organomagnésien bromure de 1-propynylmagnésium.

Q 43. Indiquer la structure des composés **14** et **14*** puis préciser la relation de stéréochimie qui les lie.

Les composés **14** et **14*** sont chacun transformés en composé **15** selon deux voies de synthèse parallèles non détaillées. La synthèse de la vitamine E nécéssite finalement la réunion des deux synthons **(−)-3** et **4** suivant des étapes non décrites.

Q 44. Proposer une stratégie de synthèse en plusieurs étapes pour obtenir le synthon **4** à partir du composé **15**. Pour chaque étape, préciser notamment les conditions opératoires (réactifs et solvant).

DONNÉES POUR L'ENSEMBLE DU SUJET

Constantes physico-chimiques :

- constante des gaz parfaits : $R = 8{,}314\,\mathrm{J\cdot K^{-1}\cdot mol^{-1}}$
- à $T = 298\,\mathrm{K}$: $\dfrac{RT}{\mathscr{F}}\ln(10) = 0{,}06\,\mathrm{V}$, où $\mathscr{F}$ est la constante de Faraday.

Numéros atomiques Z :

H : 1 , C : 6, N : 7, O : 8

Masses molaires :

- hydrogène H : $1{,}0\,\mathrm{g\cdot mol^{-1}}$
- caféine : $194{,}2\,\mathrm{g\cdot mol^{-1}}$
- acétophénone **1** : $120{,}4\,\mathrm{g\cdot mol^{-1}}$

Potentiels standard à 298 K :

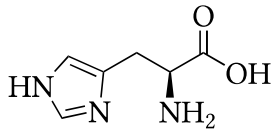
- $\mathbf{Q}_{(\mathrm{aq})}/\mathbf{H_2A}_{(\mathrm{aq})}$: $E^\circ = 0{,}53\,\mathrm{V}$
- $\mathrm{O_{2(g)}/H_2O_{(\ell)}}$: $E^\circ = 1{,}23\,\mathrm{V}$

Enthalpies standard de formation à 298 K :

- $\mathrm{caféine_{(s)}}$: $\Delta_\mathrm{f}H^\circ = -342\,\mathrm{kJ\cdot mol^{-1}}$
- $\mathrm{caféine_{(aq)}}$: $\Delta_\mathrm{f}H^\circ = -300\,\mathrm{kJ\cdot mol^{-1}}$

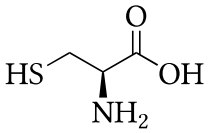
Constantes d'acidité dans l'eau à 298 K :

- $\mathrm{CH_3SO_3H/CH_3SO_3^-}$: $\mathrm{p}K_\mathrm{a} < 0$
- $\mathrm{RN_5H^+/RN_5}$ (caféine) : $\mathrm{p}K_\mathrm{a} = 0{,}7$
- $\mathrm{C_5H_6N^+/C_5H_5N}$ (pyridine) : $\mathrm{p}K_\mathrm{a} = 5{,}2$
- $\mathrm{CH_3COOH/CH_3COO^-}$: $\mathrm{p}K_\mathrm{a} = 4{,}7$
- quelques acides aminés impliqués dans les polyphénol oxydases :



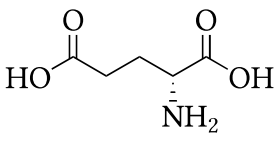
Histidine

$\mathrm{p}K_{\mathrm{a}1} = 1{,}82$ / $\mathrm{p}K_{\mathrm{a}2} = 6{,}00$ / $\mathrm{p}K_{\mathrm{a}3} = 9{,}67$



Cystéine

$\mathrm{p}K_{\mathrm{a}1} = 1{,}96$ / $\mathrm{p}K_{\mathrm{a}2} = 8{,}18$ / $\mathrm{p}K_{\mathrm{a}3} = 10{,}28$



Acide glutamique

$\mathrm{p}K_{\mathrm{a}1} = 2{,}19$ / $\mathrm{p}K_{\mathrm{a}2} = 4{,}25$ / $\mathrm{p}K_{\mathrm{a}3} = 9{,}67$

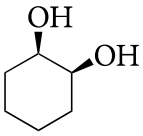
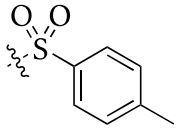
Données générales sur les solvants :

Solvant	Pictogrammes de sécurité
Chloroforme	
Dichlorométhane	

Pouvoir rotatoire spécifique à 298 K :

— alcool (S) issu de l'acétophénone **1** : $[\alpha]^{S} = -42\,^{\circ} \cdot \mathrm{mL} \cdot \mathrm{g}^{-1} \cdot \mathrm{dm}^{-1}$

Banque de molécules et de groupements :

Nom/Abréviation	Structure	Nom/Abréviation	Structure
Pyridine		*cis*-1,2-cyclohexanediol	
^{t}Bu		Ts	

Relations de propagation des incertitudes :

Lorsqu'une grandeur X est déterminée par calcul à partir de grandeurs Y et Z, connues avec leurs incertitudes-types respectives $u(Y)$ et $u(Z)$, la grandeur X est également affectée par une incertitude-type $u(X)$. Le calcul de $u(X)$ dépend de la relation mathématique liant X à Y et Z :

— si X se calcule par somme ou différence des paramètres Y et Z, l'incertitude-type $u(X)$ se calcule selon :

$$u(X) = \sqrt{u(Y)^2 + u(Z)^2}$$

— si X se calcule par produit ou rapport des paramètres Y et Z, l'incertitude-type $u(X)$ se calcule selon :

$$u(X) = X\sqrt{\left(\frac{u(Y)}{Y}\right)^2 + \left(\frac{u(Z)}{Z}\right)^2}$$

Données RMN ^{1}H – Gamme de déplacements chimiques de quelques atomes d'hydrogène caractéristiques

Environnement de l'atome d'hydrogène	**Déplacement chimique** (ppm)
C**H**$_3$-C	0,8 - 1,0
-C**H**-C	1,2 - 1,7
-C**H**-C=C	2,1 - 2,5
-C**H**-C=O	2,1 - 2,5
-C**H**-O	3,5 - 4,0
-**H**C=C-	4,5 - 6,0
-**H**C=O	9,5 - 10,0

Données IR – Gamme de fréquences de vibration de quelques liaisons caractéristiques :

Liaison caractéristique	**Nombre d'onde** (cm^{-1})
O–H libre (élongation)	3600
O–H lié (élongation)	3500-3300 (large)
O–H lié acide carboxylique (élongation)	3300-2500 (large)
C–H alcyne (élongation)	3100
C–H alcène (élongation)	3500
C–H alcane (élongation)	2950
C–H aldéhyde (élongation)	2830
C=O acide carboxylique (élongation)	1760
C=O ester (élongation)	1750
C=O aldéhyde (élongation)	1740-1720
C=O cétone (élongation)	1715
C=O amide (élongation)	1650
C=C alcène (élongation)	1600
C=C aromatique (élongation)	1600-1400
C–O (élongation)	1300-1000