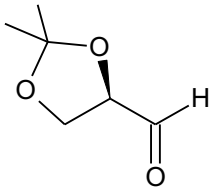
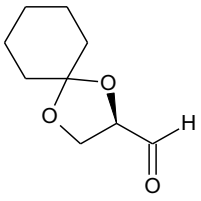
PC*2 DM3 SYNTHÈSE D'UN ALCALOÏDE : LA CONHYDRINE

La synthèse énantiosélective de composés chiraux est un défi pour les chimistes de synthèse. En effet, la majorité des molécules ayant une activité biologique sont chirales et seul l'un des énantiomères possède l'activité requise, l'autre étant soit inefficace, soit dangereux. L'exemple tristement célèbre de la thalidomide, sédatif léger prescrit aux femmes enceintes dans les années 1960 sous forme racémique mais dont l'un des énantiomères est tératogène, reste dans toutes les mémoires.

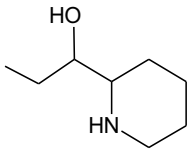
L'une des méthodes de synthèse énantiosélective utilise comme substrats de départ des composés chiraux énantiomériquement purs, peu coûteux, présents dans la nature en grande quantité. Le D-$(-)$-mannitol est un de ces composés, préparé industriellement par réduction du fructose ou simplement extrait d'exsudats d'algues. Il permet d'accéder rapidement et à peu de frais à des synthons chiraux énantiomériquement purs, véritables briques de synthèse pour l'élaboration de composés à haute valeur ajoutée.



« D-glycéraldéhyde acétonide » **1**



Composé **2**



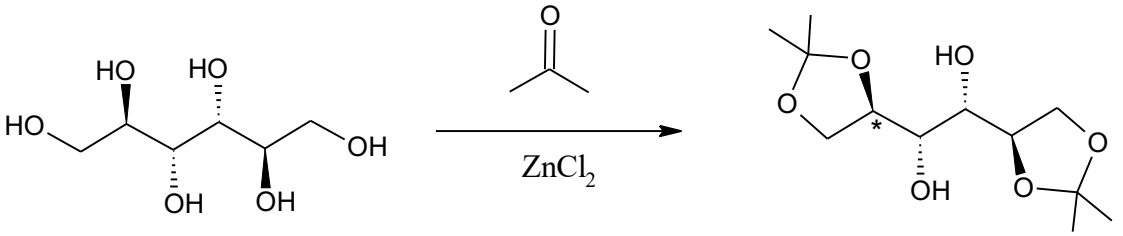
Formule topologique plane de la conhydrine

FIGURE 1

Nous allons nous intéresser ici au « D-glycéraldéhyde acétonide » **1** et à un de ses analogues, le composé **2** (**FIGURE 1**). Après avoir étudié la synthèse et quelques propriétés de ces composés, nous verrons comment ce dernier a été utilisé dans la synthèse énantiosélective et diastéréosélective d'un stéréo-isomère de la conhydrine, un alcaloïde toxique.

A. SYNTHESE ET PROPRIETES DU « D-GLYCERALDEHYDE ACETONIDE »

Le « D-glycéraldéhyde acétonide » **1** est préparé à partir du D-$(-)$-mannitol **3** par la séquence représentée **FIGURE 2**, selon le protocole en deux étapes proposé dès 1939 par BAER et FISCHER [*J. Biol. Chem.* **1939**, 128, 463-473]. Le chlorure de zinc (II) et l'acétone sont introduits sous forme anhydre.



D-$(-)$-mannitol **3**

composé **4**

FIGURE 2

1. Combien de structures tridimensionnelles (configurations) sont associées à la formule plane de la conhydrine ?

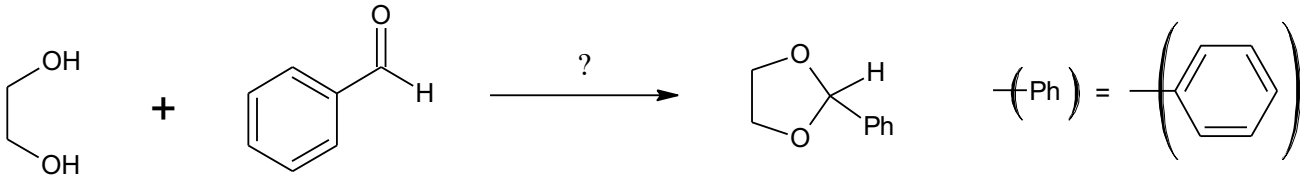
2. Représenter deux stéréo-isomères de nature différente pour le D-$(-)$-mannitol **3**, en précisant la relation de stéréo-isomérie qui les lie.

3. Le D-$(-)$-mannitol **3** est-il chiral ? Détailler le raisonnement.

4. Donner en détaillant le raisonnement le descripteur stéréochimique (configuration absolue) de l'atome de carbone stéréogène marqué d'une étoile dans la molécule **4**.

5. Quel est le nom de la transformation **3** → **4**.

Même si le passage du D-$(-)$-mannitol au composé **4** est très classique en synthèse organique, le protocole suivi est assez original. C'est pourquoi, on se propose d'étudier un modèle plus simple de cette transformation chimique (**FIGURE 3**).



Ethane-1,2-diol benzaldéhyde **5** composé **6**

FIGURE 3

6. Proposer une équation pour la réaction de formation du composé **6** (**FIGURE 3**).

Les conditions expérimentales usuelles pour réaliser la transformation décrite **FIGURE 3** sont les suivantes : on dissout un mélange équimolaire d'éthane-1,2-diol et de benzaldéhyde dans un solvant, en présence d'un acide. Le mélange est introduit dans un ballon équipé d'un décanteur de Dean-Stark surmonté d'un réfrigérant à boules.

7. Proposer un schéma du dispositif expérimental.

8. Préciser le rôle du décanteur de Dean-Stark.

9. Entre le dichlorométhane (densité : $1{,}33$ à $25°C$) et le cyclohexane (densité : $0{,}779$ à $25°C$) qui solubilisent tous deux aussi bien les réactifs que le composé **6**, indiquer quel solvant choisir. Détailler le raisonnement.

10. Entre l'acide sulfurique concentré et l'acide 4-méthylbenzènesulfonique ($APTS$, noté $TsOH$), indiquer quel acide choisir. Détailler le raisonnement.

11. Dans les conditions opératoires choisies, proposer un mécanisme pour le passage du benzaldéhyde et de l'éthane-1,2-diol au composé **6**. Préciser le(s) rôle(s) de l'acide choisi.

La seconde étape de la synthèse du composé **1** consiste à transformer le diol **4** en le produit **1** qui est ensuite isolé par distillation fractionnée.

12. Indiquer quel type de transformation subit le composé **4**. Justifier.

L'utilisation du composé **1** présente quelques inconvénients. En particulier, sa durée de vie en présence d'acides aqueux est très limitée et il est très soluble dans l'eau. C'est pourquoi il est avantageusement remplacé par son homologue **2** (voir **FIGURE 4**). La préparation du composé **2** à partir du D-$(-)$-mannitol est analogue à celle de **1** mais le protocole est plus complexe et n'est pas étudié.

13. Expliquer qualitativement pourquoi la molécule **2** est moins soluble dans l'eau que la molécule **1**.

Le spectre de résonance magnétique nucléaire de la molécule **2**, enregistré en solution dans le chloroforme deutéré $CDCl_3$, se présente de la manière suivante :

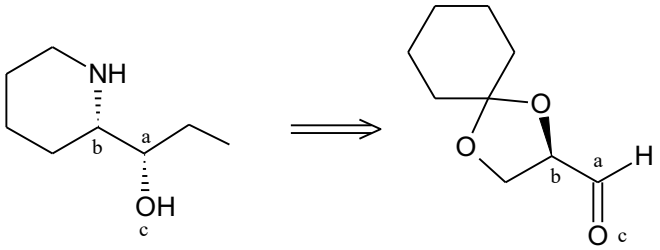
- un multiplet large d'intégration $10H$, centré à $\delta = 1{,}55\ ppm$;
- un doublet de doublets d'intégration $1H$, centré à $\delta = 4{,}06\ ppm, J = 8{,}6\ Hz$; $J = 5{,}6\ Hz$;
- un doublet de doublets d'intégration $1H$, centré à $\delta = 4{,}18\ ppm, J = 8{,}6\ Hz$; $J = 6{,}3\ Hz$;
- un doublet de doublets de doublets d'intégration $1H$, centré à $\delta = 4{,}39\ ppm$, $J = 6{,}3\ Hz$; $J = 5{,}6\ Hz$; $J = 2{,}0\ Hz$;
- un doublet d'intégration $1H$, centré à $\delta = 9{,}72\ ppm, J = 2{,}0\ Hz$.

14. En explicitant le raisonnement, attribuer au mieux les signaux aux protons qui en sont responsables. Justifier la présence des deux signaux à 4,06 et 4,18 ppm.

B. SYNTHESE DE LA CONHYDRINE

La conhydrine est un alcaloïde toxique contenu dans les feuilles et les racines de la cigüe, plante de la famille des *Apiaceae*. Les décoctions de ces plantes servaient dans l'Antiquité à exécuter les condamnés à mort, l'un des plus célèbres étant Socrate. La structure du produit naturel a été élucidée par SPATH et coll. en 1933.

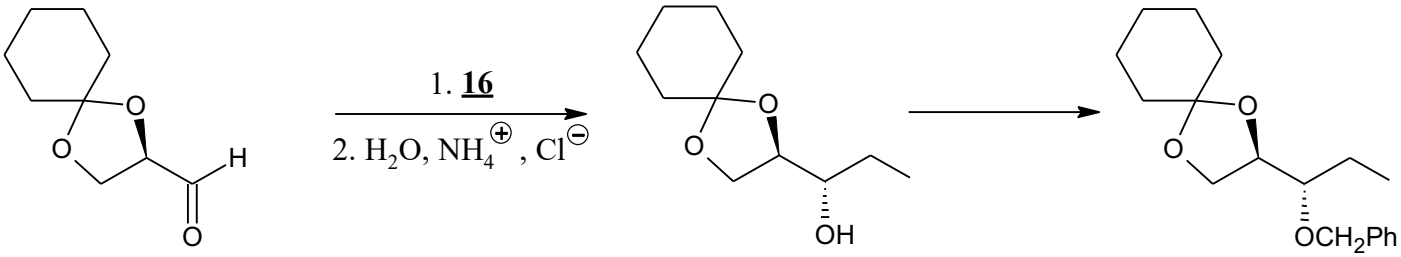
On s'intéresse ici à la synthèse d'un isomère non naturel – la $(-)$-β-conhydrine dont la structure tridimensionnelle est représentée sur la **FIGURE 4** – à partir du D-$(-)$-mannitol via le composé **2**.



$(-)$-β-conhydrine composé **2**

FIGURE 4

L'éther-oxyde **15** est préparé en deux étapes à partir du composé **2** (**FIGURE 5**). Dans un premier temps, ce dernier est traité par le composé **16**. Après hydrolyse, on obtient un alcool sous forme d'un mélange de deux stéréo-isomères **17** et **18** en proportions $97/3$. Le composé **17** est isolé et transformé en éther-oxyde **15**.



aldéhyde **2** alcool **17** éther-oxyde **15**

FIGURE 5

15. Identifier le réactif **16** utilisé dans l'élaboration de l'alcool **17**.

16. Représenter le stéréo-isomère **18** et indiquer la relation qui lie les stéréo-isomères **17** et **18**.

17. Proposer des conditions opératoires permettant la synthèse de l'éther-oxyde **15**. Détailler les différentes étapes et leur mécanisme.

L'éther-oxyde **15** est ensuite transformé en l'aldéhyde **12** qui est soumis à la séquence réactionnelle suivante :

aldéhyde **12** imine **13** amine **7**

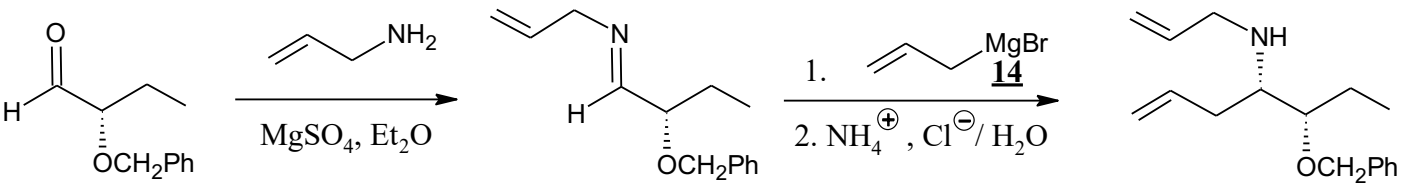


FIGURE 6

La suite d'étapes qui permet de passer du composé **15** à l'aldéhyde **12** commence par la déprotection du diol de **15**.

18. Écrire l'équation de la réaction, proposer des conditions opératoires.

Pour préparer le bromure de 3-propénylmagnésium **14** avec un bon rendement, il convient d'ajouter goutte à goutte, sous atmosphère inerte, une solution de 3-bromopropène anhydre (un équivalent molaire) dans l'éthoxyéthane anhydre à une suspension de magnésium (1,1 équivalent molaire) dans l'éthoxyéthane, en maintenant un léger reflux du solvant. Au préalable, la verrerie et le magnésium auront été passés à l'étuve.

19. Commenter tous les aspects du protocole proposé.

20. Par analogie avec l'action du bromure de 3-propénylmagnésium – noté $RMgX$ – sur un aldéhyde, proposer un schéma réactionnel pour l'action de cet organomagnésien sur l'imine **13** et montrer qu'il peut a priori se former deux stéréo-isomères que l'on représentera. Rappeler la relation de stéréo-isomérie qui les lie.

21. Dans la réaction de formation de l'imine **13**, préciser le rôle du sulfate de magnésium anhydre introduit dans l'éther (lui-même anhydre).

La construction du cycle azacyclohexane de la $(-)$-β-conhydrine est effectuée à partir de l'amine **7** où la structure tridimensionnelle de la cible est déjà établie (**FIGURE 7**).

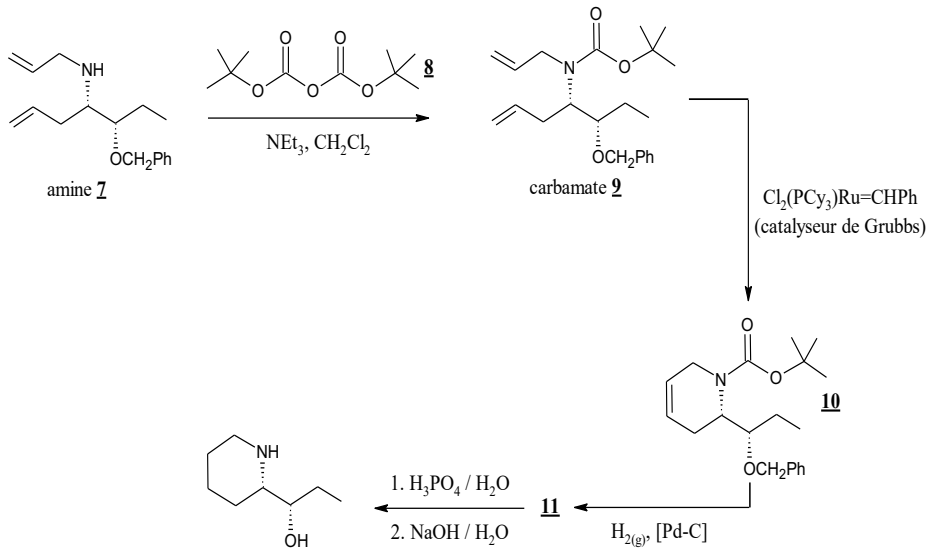


FIGURE 7

Le passage du diène **9** à l'azacyclohexène substitué **10** est une réaction de « métathèse cyclisante ». Elle se réalise en présence du catalyseur de Grubbs constitué d'un atome de ruthénium complexé par deux ions chlorure, deux molécules de tricyclohexylphosphane (PCy_3) et un ligand carbène ($CHPh$).

22. En effectuant un bilan atomique, déterminer le produit secondaire moléculaire de la réaction de passage de **9** à **10**.

L'atome de ruthénium du catalyseur de Grubbs est assez facilement complexé par les amines, qui sont de bons nucléophiles.

23. Expliquer pourquoi la métathèse cyclisante est réalisée sur le composé **9** et non sur l'amine **7**.

L'exposition à température ambiante pendant quatre heures de l'azacyclohexène substitué **10** à une atmosphère de dihydrogène, en présence d'un catalyseur adéquat (palladium divisé déposé sur charbon), conduit avec un rendement de 98 % au composé **11** de formule brute $C_{13}H_{25}NO_3$.

- Sur le spectre d'absorption infrarouge de la molécule **11** on relève les bandes suivantes : σ (cm^{-1}) :
  3460, 2932, 2870, 2357, 1671, 1421, 1269, 1167.

- Sur le spectre de résonance magnétique nucléaire de la molécule, enregistré en solution dans $CDCl_3$ à la fréquence de 300 MHz, on relève les signaux suivants :

- un triplet d'intégration $3H$ à $\delta = 1{,}01\ ppm$, $J = 7{,}5\ Hz$;
- un multiplet d'intégration $2H$ centré à $\delta = 1{,}32\ ppm$
- un singulet fin d'intégration $9H$ à $\delta = 1{,}46\ ppm$;
- un multiplet large d'intégration $6H$ centré à $\delta = 1{,}61\ ppm$;
- un singulet large d'intégration $1H$ centré à $\delta = 1{,}95\ ppm$. Ce signal disparaît quand le spectre est réenregistré, une fois l'échantillon agité avec un peu d'eau lourde (D_2O) ;
- un multiplet d'intégration $1H$ centré à $\delta = 3{,}72\ ppm$;
- un multiplet large d'intégration $3H$ centré à $\delta = 3{,}96\ ppm$.

Par rapport au spectre de résonance magnétique nucléaire de la molécule **10**, on observe, entre autres, la disparition des signaux présents au-delà de $5\ ppm$ (un multiplet d'intégration $2H$ vers $\delta = 5{,}6\ ppm$ et un multiplet d'intégration $5H$ vers $\delta = 7{,}2\ ppm$).

24. À l'aide de toutes les données fournies, identifier le composé **11** en détaillant le raisonnement. L'attribution complète des données spectroscopiques n'est pas demandée.

25. Proposer une structure pour le produit secondaire formé en même temps que le composé **11**.

La mise en contact du composé **11** et de la solution aqueuse acide conduit à la formation de la $(-)$-β-conhydrine (sous une forme à préciser) et de deux produits secondaires gazeux. Le premier trouble l'eau de chaux et le second est le méthylpropène.

26. Identifier le gaz inconnu et préciser la forme sous laquelle la $(-)$-β-conhydrine est alors obtenue.

27. Expliquer pourquoi il est nécessaire de rendre la phase aqueuse basique pour en extraire la $(-)$-β-conhydrine.

28. Dans la synthèse de la conhydrine, repérer les étapes de protection et déprotection.

ANNEXES

Spectroscopie Infra-Rouge

Table des nombres d'onde des vibration de valence et de déformation

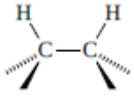
Liaison	Nature	Nombre d'onde cm^{-1}	Intensité
O-H alcool libre	élongation	3580-3670	F, large
O-H alcool lié	élongation	3200-3400	F, large
N-H amine	élongation	3100-3500	m
C-H ($C_{digonal}$)	élongation	3300-3310	
C-H ($C_{trigonal}$)	élongation	3000-3100	m ou f
C-H aromatique	élongation	3030-3080	m
C-H ($C_{tétragonal}$)	élongation	2800-3000	m
C-H aldéhyde	élongation	2750-2900	F
O-H acide carboxylique	élongation	2500-3200	M
C≡C ; C≡N	élongation	2100-2250	F à m; large
C=O (anhydride)	élongation	1700-1840	F ou m
C=O (chlorure d'acyle)	élongation	1770-1820	F ; 2 bandes
C=O (ester)(*)	élongation	1700-1740	F
C=O (aldéhyde et cétone)(*)	élongation	1650-1730	F
C=O (acide)(*)	élongation	1680-1710	F
C=C	élongation	1625-1685	F
C=C aromatique	élongation	1450-1600	m (3 ou 4 bandes)
N=O	élongation	1510-1580 et 1325-1365	F ;2 bandes
N-H amine ou amide	déformation	1560-1640	F ou m

F: fort, m : moyen; f: faible ;
(*) : abaissement de 20 à 30 cm^{-1} si conjugaison

Spectroscopie de RMN ^1H

Déplacements chimiques moyens de quelques noyaux d'hydrogène (protons)
δ est exprimé en ppm par rapport au TMS pris comme référence
R est un groupe aliphatique saturé, Ar un groupe aromatique

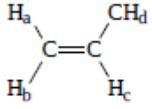
Noyaux CH_3	δ/ppm	Noyaux CH_2	δ/ppm	Noyaux CH	δ/ppm
Lié à un C AX_3		**Lié à un C AX_3**		**Lié à un C AX_3**	
H_3C-C	0,9	H_2C-C	1,3	HC-C	1,5
H_3-C-C-OH(ou OR)	1,15-1,3	H_2C-C-OH(ou OR)	1,8	HC-C-OH(ou OR)	1,6-2
En α d'une insaturation		**En α d'une insaturation**		**En α d'une insaturation**	
H_3C-C=C	1,6	H_2C-C=C	2,1-2,3	HC-C=C	2,5
H_3C-CO-OR	2,0	H_2C-C≡C	2,6	HC-CO-OH	2,6
H_3C-CO-OH	2,1	H_2C-CO-OR	2,2	HC-CO-R	2,5-2,7
H_3C-CO-R	2,1-2,2	H_2C-CO-OH	2,35	HC-Ar	3,0
H_3C-Ar	2,3-2,4	H_2C-CO-R	2,4		
		H_2C-Ar	2,7		
Lié à un hétéroatome		**Lié à un hétéroatome**		**Lié à un hétéroatome**	
H_3C-OR	3,3	H_2C-OR	3,4	HC-OR	3,7
H_3C-OH	3,4	H_2C-OH	3,6	HC-OH	3,9
H_3C-OCOR	3,7	H_2C-OCOR	4,2	HC-OCOR	4,8-5,1
H_3C-Cl	3,0	H_2C-Cl	3,6	HC-Cl	4,0
Lié à un C insaturé	**δ**	**Portés par un hétéroatome. Leur position dépend considérablement du solvant et de la concentration. Ils peuvent ne pas être visibles ; ils sont échangeables.**			
-C=CH	1,8-3,1	**OH**		**NH**	
-C=CH-	4,5-6,5	Alcool (ROH) : 0,7-5,5		Amine R_2NH : 0,5-5,0	
Ar-H	6,5-8	Phénol (ArOH) : 4,5-10		Amide O=CNH : 6-9	
RCH=O	9,5-10,0	Acide (R-CO-OH): 10,5-12,5			



$^3J = 6-8$ Hz



$^2J = (-18) \rightarrow (-10)$ Hz



$^2J_{ab} = 0-3$ Hz $\quad ^3J_{ac} = 12-18$ Hz
$^3J_{bc} = 6-12$ Hz $\quad ^3J_{cd} = 5-10$ Hz