Problème XI :

Caractérisation et synthèse de l'acide shikimique (X-ESPCI 2003)

La partie I doit être abordée en premier.
Les parties II et III peuvent être traitées dans un ordre quelconque.

L'acide shikimique, qui sera noté **A**, de formule $C_7H_{10}O_5$, est un monoacide polyhydroxylé naturel, optiquement actif, précurseur biogénétique dans le règne végétal de plusieurs acides aminés fondamentaux, comme la L-tyrosine ou le L-tryptophane. Un pKa de 4,1 a été mesuré pour **A**, et les principales bandes observées dans son spectre infrarouge se situent à 3480, 3390, 3220 et 1680 cm^{-1}.

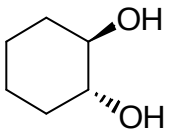
Données infra-rouge (υ, cm^{-1})

-OH (alcool)	-COOR (ester)	-CO- (cétone	-COOH
3650-3600 (libre 3500-3250 (lié)	1750-1730	1710	1700-1670

I - Préliminaires

En milieu aqueux l'ion periodate IO_4^- oxyde à froid les 1,2-diols en formant des intermédiairement un ester periodique cyclique qui subit une ouverture pour conduire à la formation de deux groupements carbonyle et un anion iodate IO_3^- .

I



a) Ecrire dans le cas du (*R*, *R*)-cyclohexan-1,2-diol ***I*** l'équation-bilan correspondant à cette coupure oxydante en précisant la formule développée du *seul* produit organique obtenu. Que donnerait le composé méso, le (*R*, *S*)-cyclohexan-1,2-diol ***II*** , soumis au même traitement ?

b) En présence de deux équivalents d'acide periodique, le glycérol (propan-1,2,3-triol) fournit un mélange de méthanal et d'acide méthanoïque. Donner la formule semi-développée des produits obtenus par action du premier équivalent d'acide periodique sur le glycérol.

c) Sachant qu'en milieu acide les aldéhydes additionnent facilement une molécule d'eau pour conduire réversiblement à un diol géminé, c'est-à-dire un 1,1-diol, justifier la formation d'acide méthanoïque lors de la coupure oxydante du glycérol. Proposer un mécanisme pour la réaction de formation du 1,1-diol.

d) Les 1,2-diols peuvent être protégés de l'oxydation par chauffage préalable avec de l'acétone (propanone) en présence d'un acide et d'un déshydratant. Le diol ***II*** réagit ainsi beaucoup plus facilement et rapidement que le diol ***I*** avec la propanone pour donner un composé bicyclique ***III***, de formule brute $C_9H_{16}O_2$. Ecrire l'équation-bilan correspondant à la formation de ***III***, dont la formule semi-développée sera précisée. Comment s'appelle cette réaction ? On ne cherchera pas à justifier la différence de réactivité des deux diols vis-à-vis de la propanone.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 19 pages.

II – Caractérisation de l'acide shikimique (formule brute $C_7H_{10}O_5$)

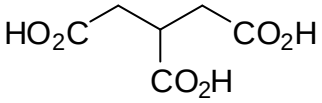
1. Lorsque l'acide shikimique **A** est traité par quatre équivalents d'iodure de méthylmagnésium dans le diéthoxyéthane anhydre, un dégagement de quatre équivalents de méthane est observé, le produit de départ étant récupéré inchangé après hydrolyse acide.

a) Préciser le nombre d'insaturations du composé **A**, sachant que **A** contient un cycle carboné.

b) A quel type de réaction avec l'iodure de méthylmagnésium donnent lieu les groupements fonctionnels de **A** ? Ecrire schématiquement cette réaction sur un des groupements de **A**.

c) En déduire la nature et le nombre des groupements fonctionnels oxygénés présents dans **A**.

2. Dans les conditions de l'hydrogénation catalytique **A** donne principalement un monoacide **B** de formule brute $C_7H_{12}O_5$. Le traitement de l'*ester méthylique* de **B**, noté **C**, par deux équivalents d'acide periodique (voir question **I-b**) donne naissance à une molécule d'acide méthanoïque et à un composé **D**, de formule brute $C_7H_{10}O_4$, qui peut être aisément oxydé en un diacide **E** achiral. Ce dernier fournit par saponification, suivie de neutralisation, le triacide **F**.



F

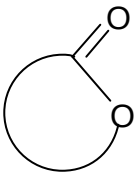
a) Quelle information apporte l'obtention du monoacide **B** ? Attribuer toutes les insaturations de **A**.

b) Déduire de cette série de réactions les formues semi-développées de **E** et **D**.

c) Proposer une formule semi-développée pour **C**, en justifiant.

d) L'acide shikimique **A** n'étant pas susceptible de présenter le phénomène de tautomérie céto-énolique, en déduire sa formule stérique *plane*. Combien de stéréoisomères peuvent correspondre à cette formule ?

3. Par chauffage en présence d'une trace d'acide, le monoacide **B** conduit à une lactone cyclique **G**, de formule brute $C_7H_{10}O_4$, optiquement active, et qui demeure inattaquée par l'acide periodique.d



G

a) Représenter les deux énantiomères de la lactone **G** qui sont compatibles avec ces informations. Indiquer leurs carbones asymétriques ainsi que la configuration absolue de ces derniers.

b) Quelles sont les formules semi-développées possibles envisageables pour l'acide shikimique **A** ? Préciser les relations d'énantiomérie ou de diastéréoisomérie existant entre ces isomères.

4. Afin de déterminer complètement sa structure, l'acide **A** est alors traité dans un excès de méthanol en milieu acide pour fournir **H**, qui est ensuite agité dans la propanone en présence d'une trace d'acide pour donner naissance à **I**, de formule brute $C_{11}H_{16}O_5$ (voir question **I-d**). Ce dernier est finalement soumis à un chauffage avec de l'anhydride éthanoïque (noté Ac_2O) dans la pyridine, ce qui permet d'obtenir **J**, de formule brute $C_{13}H_{18}O_6$.

Ecrire sur un des composés proposés pour **A** les réactions de protection conduisant à **J** en donnant les formules semi-développées de tous les produits intermédiairement obtenus de **H** à **J**.

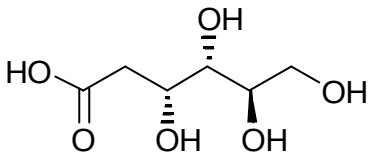
5. L'action sur **J** d'un peracide tel que CH_3CO_3H engendre un intermédiaire **K** qui évolue spontanément dans le milieu acide aqueux pour donner **L**. Ce dernier traité par l'acide periodique

 © EduKlub S.A.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 19 pages.

conduit à **M** de formule brute $C_{13}H_{18}O_8$. Une oxydation de **M** par le brome dans l'acide éthanoïque réactif qui est connu pour provoquer une décarboxylation *oxydante* des α-cétoesters (donc transformer le motif –CO-COOR en –COOH), fournit l'acide **N** de formule brute $C_{11}H_{16}O_7$. Une réduction ultérieure de **N** par le borohydrure de sodium, $NaBH_4$, suivie d'une hydrolyse totale au reflux d'acide chlorhydrique aboutit alors à l'acide D-2-désoxygluconique **O**, dont la formule topologique est donnée ci-après :



O

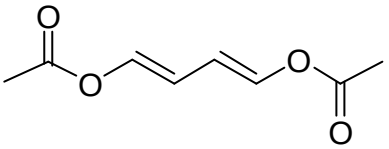
a) Donner la formule semi-développée de l'intermédiaire **K**, puis celle du produit **L**, en précisant son mécanisme d'obtention à partir de **K**.

b) Donner les structures des composés **M** et **N**.

c) Déduire de la dernière séquence de réactions ci-dessus et de la formule topologique de **O**, la structure stérique exacte de l'acide shikimique **A**.

III – Synthèse de l'acide shikimique

1. L'acide **A** dont la structure a été déterminée dans la première partie a été synthétisé de manière élégante à partir du (*E*,*E*)-1,4-diacétoxybuta-1,3-diène, qui possède la formule semi-développée ci-dessous :



Ce diester est chauffé dans le toluène à 90°C en présence d'une quantité équimolaire d'acide prop-2-énoïque pour conduire à la formation d'un mélange de produits qui ont tous la même formule brute $C_{11}H_{14}O_6$. Par deux recristallisations successives, un produit majoritaire **P** racémique est aisément obtenu pur ; on constate qu'il ne présente pas d'activité optique. Une analyse des constantes de couplage de **P** en RMN du proton permet d'attribuer une configuration *cis* (par rapport au cycle formé) des groupements $OCOCH_3$ et CO_2H voisins.

a) Donner le nom et le mécanisme de la réaction ci-dessus.

b) Représenter les configurations possibles des produits obtenus selon la face du diène et de l'acide propénoïque attaquée.

c) Indiquer pourquoi il est possible de séparer **P** du mélange par recristallisation.

d) Identifier **P** et préciser les atomes de carbone asymétrique.

2. La fonction acide du composé **P** est transformée par action du diazométhane CH_2N_2 dans l'éthoxyéthane (la connaissance de cette réaction n'est pas exigée) en un ester méthylique **Q** qui est ensuite traité par du tétraoxyde d'osmium dans du tétrahydrofuranne. L'hydrolyse réductrice de l'ester osmique formé par une solution aqueuse de sulfite de sodium permet d'engendrer un seul produit **R**, qui est alors agité dans l'acétone en présence d'acide *para*-toluène sulfonique, pour donner naissance à **S**, de formule brute $C_{15}H_{22}O_8$.

a) Pourquoi n'est-il pas possible d'utiliser des conditions classiques (agitation dans le méthanol acidifiée par exemple) pour préparer l'ester méthylique **Q** ?

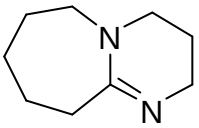
Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 19 pages.

b) Donner la formule développée de **R**, sachant que les trois substituants initiaux portés par le cycle sont du même côté du plan. Préciser la stéréochimie de la réaction qui a conduit à sa formation. Justifier brièvement, en faisant appel à des considérations stériques, le fait qu'un seul produit soit effectivement obtenu.

c) Préciser la formule topologique du composé **S**.

3. **S** chauffé dans l'éthoxyéthane, en présence d'une base non nucléophile encombrée comme le **DBU** représentée ci-après, fournit, par une réaction d'élimination, à côté d'un acétate, un produit **T**, de formule brute $C_{13}H_{18}O_6$. Ce dernier finalement chauffé dans une solution aqueuse d'acide éthanoïque puis saponifié avec de la soude aqueuse à température ambiante et enfin hydrolysé en milieu acide conduit à l'acide shikimique **A**.



DBU

a) Identifier l'hydrogène le plus acide de **S**. En déduire les formules semi-développées de **T** et du sel formé.

b) Pourquoi faut-il utiliser une base non-nucléophile pour obtenir **T** ?

c) Ecrire l'intermédiaire obtenu lors du chauffage de **T** dans l'acide éthanoïque aqueux, puis donner la formule semi-développée de **A**.

d) Cette synthèse est-elle énantiosélective ?

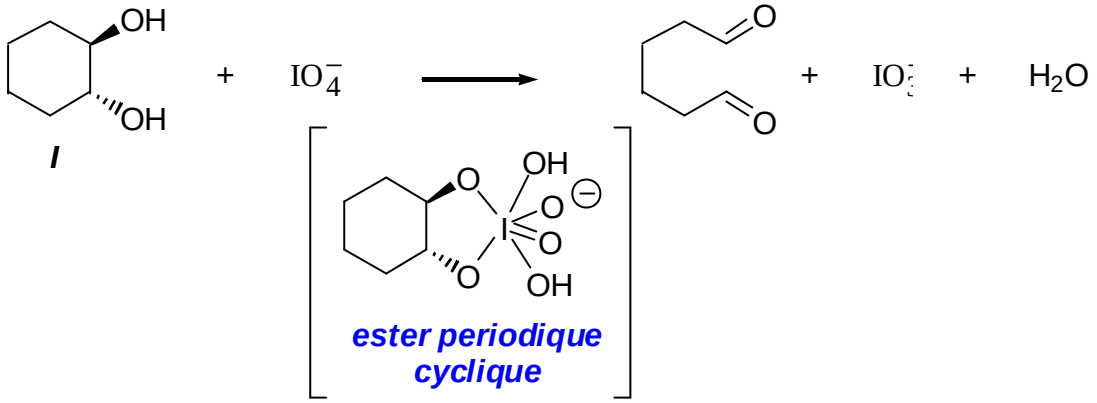
Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

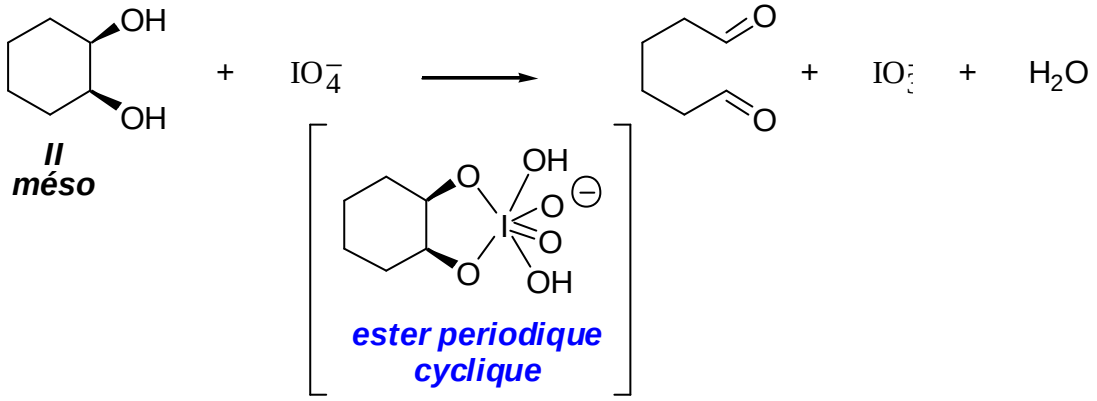
Extrait gratuit de document, le document original comporte 19 pages.

Correction :

I - Préliminaires

a) L'équation-bilan correspondant à la coupure oxydante de ***I*** et ***II*** est :





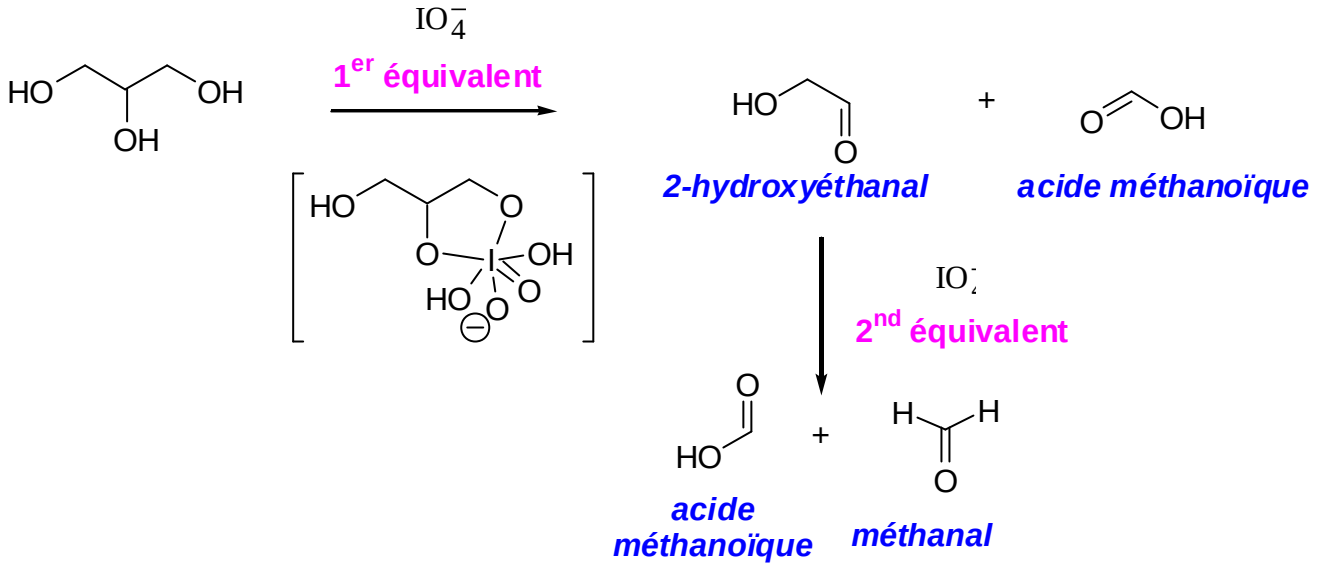
Lediol ***II*** méso conduit à la formation également du même dialdéhyde, l'ester cyclique se formant vraisemblablement plus facilement (moindre tension de cycle), l'oxydation de ce dernier composé est plus rapide.

b) En présence de deux équivalents d'acide periodique, le glycérol (propan-1,2,3-triol) fournit un mélange de méthanal et d'acide méthanoïque. Le premier équivalent conduit à la formation d'acide méthanoïque et de 2-hydroxyéthanal, le second à celle d'acide méthanoïque et de méthaanl (coupure oxydante d'un α-hydroxyaldéhyde) :

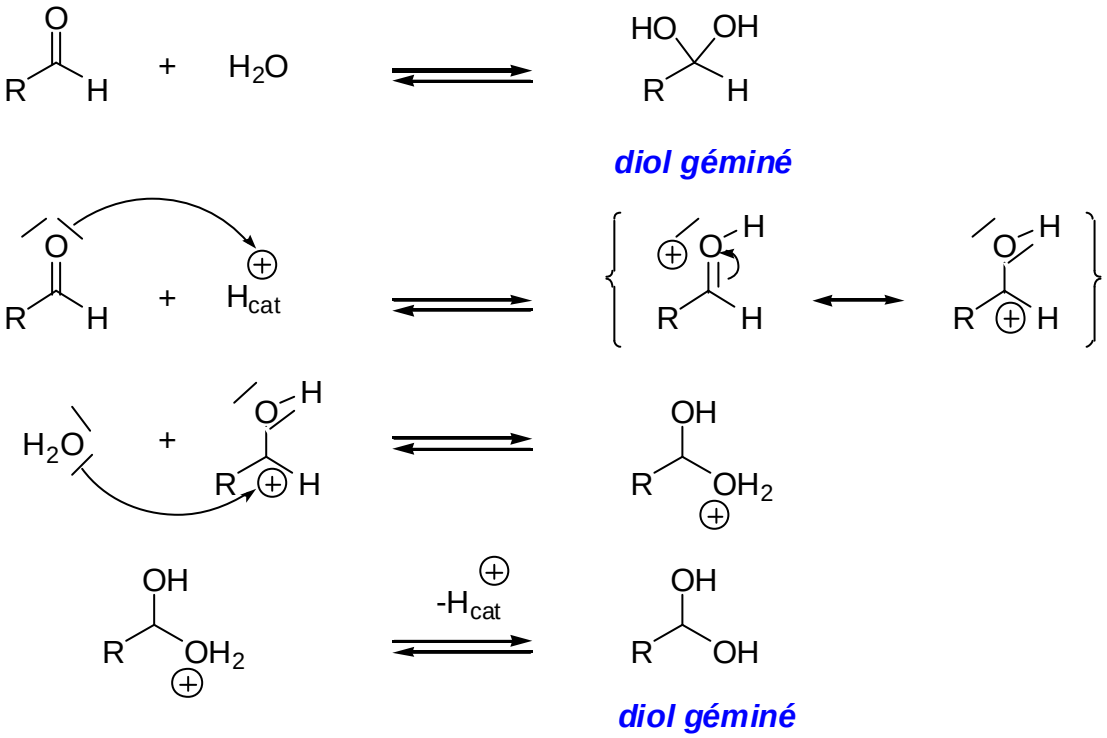
 © EduKlub S.A.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 19 pages.



c) En milieu acide les aldéhydes additionnent facilement une molécule d'eau pour conduire réversiblement à un diol géminé, le mécanisme étant analogue à celui d'une acétalisation en milieu acide (l'eau jouant le rôle de nucléophile d'un alcool) :

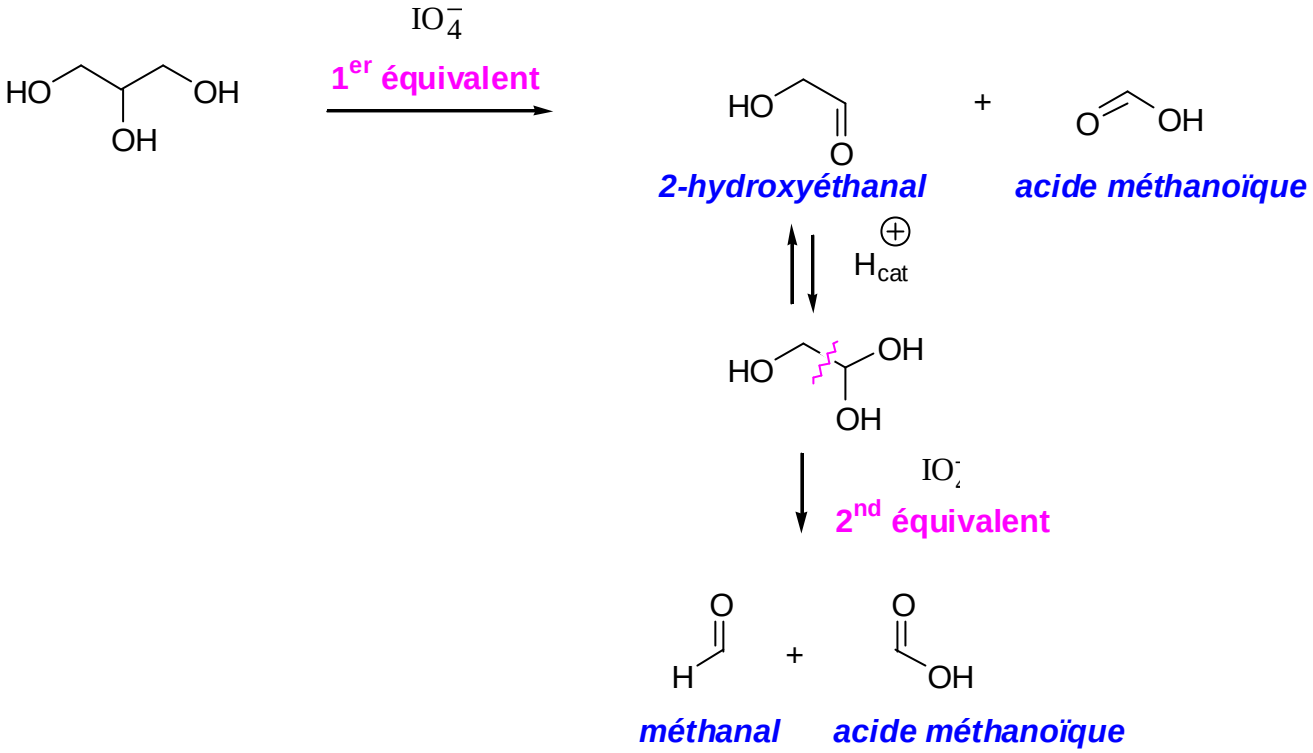


Le 2-hydroxyéthanal formé précédemment par réaction du 1er équivalent de periodate et de glycérol est donc en équilibre avec le diol géminé suivant :

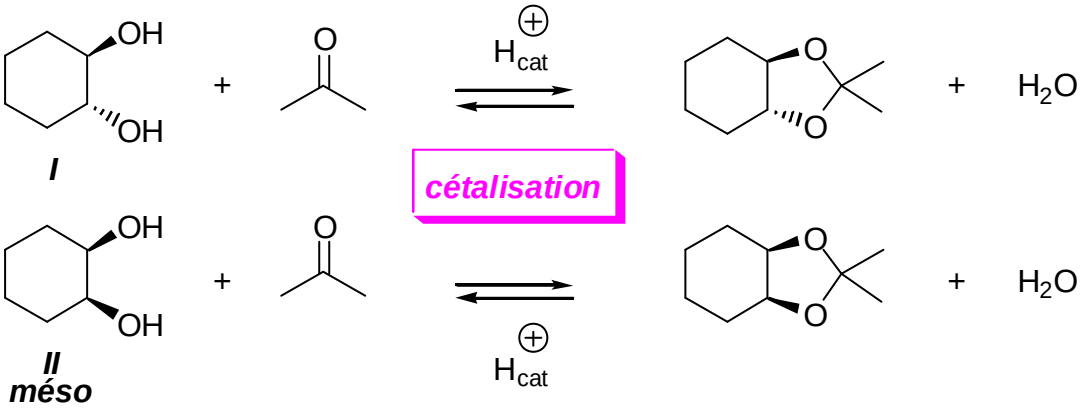
 © EduKlub S.A.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 19 pages.



d) Le diol ***II*** réagit beaucoup plus facilement et rapidement que le diol ***I*** avec la propanone pour donner un composé bicyclique ***III***, de formule brute $C_9H_{16}O_2$ en raison de la moindre tension de cycle (jonction cis). L'équation-bilan correspondant à la formation de ***III*** est la suivante :



Le mécanisme est le suivant :

 © EduKlub S.A.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 19 pages.