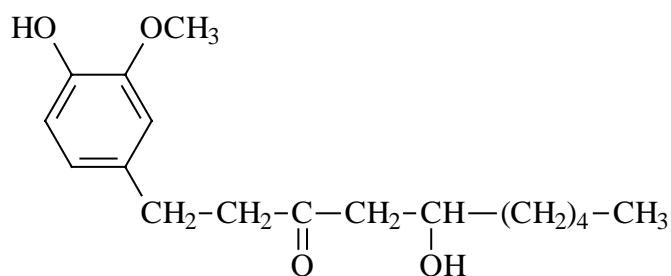


PARTIE B

CHIMIE ORGANIQUE

Etude de la synthèse d'un composé biologiquement actif : le gingérol



Le rhizome du gingembre (*Zingiber officinale* Roscoe) est utilisé non seulement comme épice mais aussi comme médicament au Japon et en Chine depuis fort longtemps. Il possède des propriétés antiémétiques, diurétiques, stimulantes et cardiotoniques. De nombreux travaux d'extraction des principes actifs puis de détermination de leur structure et enfin de synthèse de certains de ces principes actifs, dont le gingérol, ont été entrepris depuis les premiers travaux de Tresh en 1879.

De nombreuses synthèses du **gingérol** ont comme point de départ la **vanilline** qui est une des matières premières les plus importantes de l'industrie des arômes synthétiques.

1. Synthèse de la vanilline à partir du benzène.

En 1882, Tiemann et Ludwig ont élaboré une synthèse de la vanilline à partir du 3-nitrobenzaldéhyde. La synthèse proposée ci-dessous s'inspire fortement de celle-ci.

1.1. La première étape consiste en la nitration du benzène.

1.1.1. Quels réactifs peut-on utiliser pour effectuer cette réaction ?

1.1.2. Quelles sont les conditions opératoires de cette réaction ?

1.1.3. Détailler le mécanisme de la réaction.

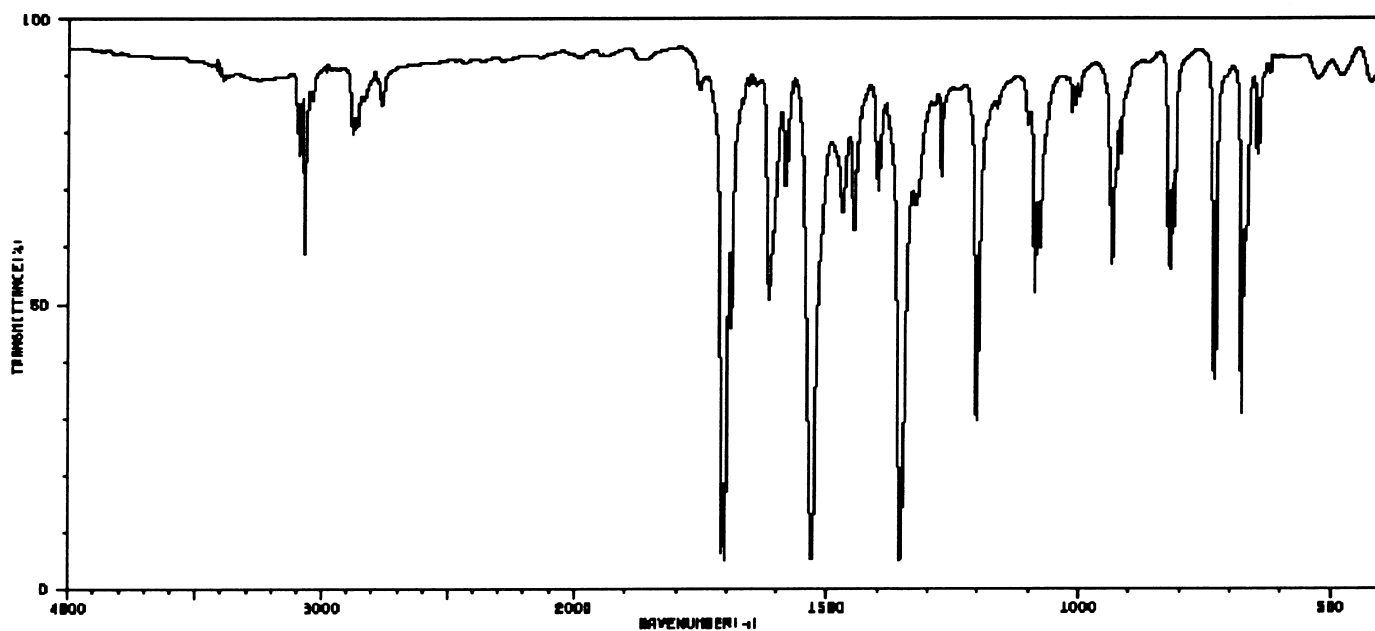
1.2. On fait réagir le nitrobenzène obtenu par la méthode de Gattermann-Koch : l'action d'un mélange CO-HCl sur le nitrobenzène en présence de chlorure d'aluminium conduit avec un très bon rendement au 3-nitrobenzaldéhyde.

1.2.1. Proposer un mécanisme pour cette réaction en admettant que dans le milieu réactionnel il se forme le chlorure de méthanoyle HCOCl par réaction entre CO et HCl.

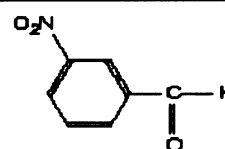
1.2.2. Quelle quantité de trichlorure d'aluminium AlCl₃ faut-il utiliser pour convertir une mole de nitrobenzène en 3-nitrobenzaldéhyde ?

1.2.3. Justifier l'orientation de la réaction.

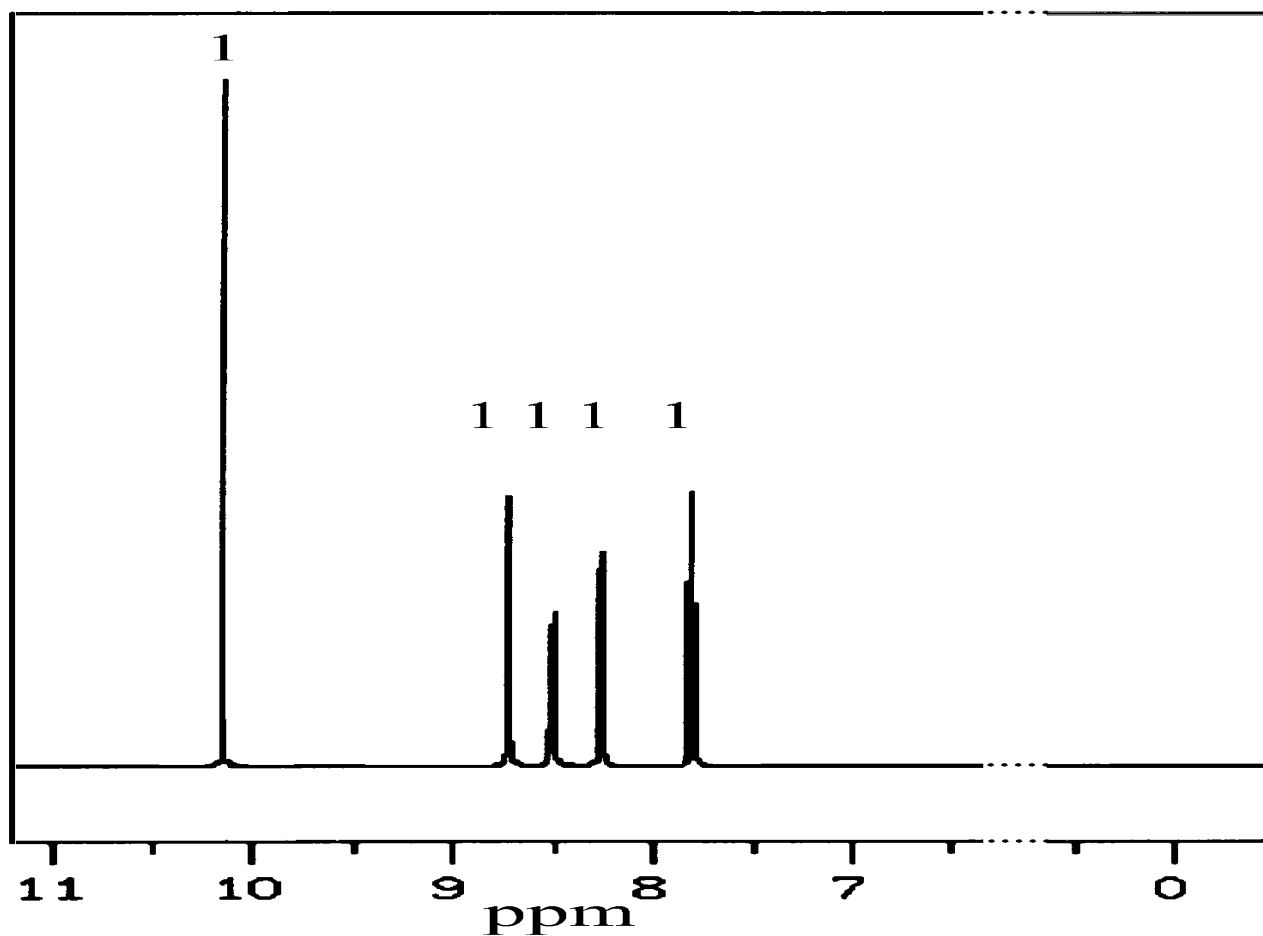
1.2.4. Repérer sur le spectre I.R. du 3-nitrobenzaldéhyde, représenté ci-dessous, les bandes caractéristiques de la structure de ce composé. La table permettant l'interprétation de ce spectre est donnée en annexe 1.



3089	72	1710	6	1447	60	1103	79	918	74
3070	57	1703	4	1400	68	1088	50	820	53
3041	81	1681	43	1357	4	1078	57	813	60
2878	77	1616	48	1326	64	1018	78	733	36
2863	77	1584	68	1276	70	1007	81	679	29
2764	81	1531	6	1203	26	1000	64	672	66
1756	84	1470	64	1166	81	936	66	648	74



1.2.5. Analyser le spectre R.M.N. du proton du 3-nitrobenzaldéhyde, représenté ci dessous. La table permettant l'interprétation de ce spectre est donnée en annexe 2.



1.3. L'action de l'étain en milieu acide chlorhydrique concentré sur le 3-nitrobenzaldéhyde conduit à **A** (composé ionique) et après passage en milieu basique, on obtient **B** (C_7H_7NO).

1.3.1. Ecrire les équations de ces deux réactions sachant que l'étain Sn est transformé en ion hexachlorostannate (IV).

1.3.2. Donner la formule semi-développée et le nom de **B**.

1.4. On fait subir à **B** une réaction de diazotation puis on laisse remonter la température du milieu réactionnel et on obtient **C** ($C_7H_6O_2$).

1.4.1. Indiquer les réactifs à utiliser et les conditions opératoires pour l'étape de diazotation.

1.4.2. Ecrire l'équation de la réaction de diazotation de **B**.

1.4.3. Que se passe-t-il quand on laisse la température du milieu réactionnel remonter ? Ecrire l'équation de la réaction à envisager et identifier **C** (formule semi-développée et nom).

1.5. **C** est traité par une solution aqueuse de soude puis est soumis à l'action de l'iodure de méthyle. On obtient alors **D**.

1.5.1. Ecrire les équations de ces deux étapes et identifier **D** (formule semi-développée et nom).

1.5.2. A quelle grande famille de réactions appartient la deuxième étape ? Détailler son mécanisme.

1.6. La nitration de **D** conduit à majoritairement à deux isomères **E₁** et **E₂** que l'on doit séparer pour continuer la synthèse.

Expliquer pourquoi cette nitration conduit à un mélange de deux isomères majoritaires

et donner les formules semi-développées de ces deux isomères. Quelle relation d'isomérisme lie **E₁** et **E₂** ?

1.7. **E₁**, qui est le 3-méthoxy-4-nitrobenzaldéhyde, subit alors la suite de réactions : réduction par l'étain en milieu acide chlorhydrique concentré, passage en milieu basique, diazotation puis remontée de la température du milieu réactionnel. Après toutes ces réactions, on obtient la vanilline **F** ($C_8H_8O_3$).

Donner la formule semi-développée et le nom systématique de la vanilline.

2. Synthèse du gingérol racémique à partir de la vanilline.

2.1. L'action de la diméthylhydrazine ($(CH_3)_2N-NH_2$) sur l'acétone (propanone) donne **G** ($C_5H_{12}N_2$).

2.1.1. Ecrire l'équation de la réaction.

2.1.2. Proposer un schéma réactionnel pour cette réaction.

2.2. L'action de la potasse alcoolique sur la vanilline donne **H**, composé ionique, que l'on fait réagir avec du chlorure de benzyle $C_6H_5-CH_2Cl$. On obtient alors **I**. **I** est réduit en **J** par le tétrahydruroborate de sodium $NaBH_4$ dans le méthanol. Le composé **J** est ensuite soumis à l'action du chlorure de thionyle $SOCl_2$ et donne alors **K** ($C_{15}H_{15}ClO_2$).

2.2.1. Identifier (formule semi-développée) **H**, **I**, **J** et **K**.

2.2.2. A quelle grande famille de réactions appartient la réaction permettant de passer de **H** à **I** ? Détailler son mécanisme.

2.2.3. Dans quels types de milieu le tétrahydruroborate de sodium est-il stable ?

2.2.4. Quel composé, autre que le tétrahydruroborate de sodium, aurait-on pu utiliser pour passer de **I** à **J**? Quelles précautions aurait-il alors fallu prendre ?

2.2.5. Ecrire l'équation de la réaction permettant de passer de **J** à **K**.

2.3. L'action de **G** sur **K** en présence d'une base très forte (butyllithium C_4H_9Li à $-78\text{ }^\circ C$ dans le THF) donne **L** ($C_{20}H_{26}N_2O_2$).

2.3.1. Sachant que **G** a le même comportement qu'une cétone en présence d'une base forte, identifier le composé obtenu par action du butyllithium sur **G**.

2.3.2. Ce composé réagit alors sur **K** et conduit à **L**. Identifier **L**.

2.4. L'action d'une base très forte sur **L** (butyllithium à $-78\text{ }^\circ C$ dans le THF) suivie de l'action de l'hexanal conduit à **M** ($C_{26}H_{38}N_2O_3$). L'hydrolyse de **M** par l'eau oxygénée à 30 volumes, dans le méthanol à pH 7, permet de régénérer la fonction cétone et conduit à **N** ($C_{24}H_{32}O_4$). Enfin, l'action du dihydrogène en présence de palladium sur charbon conduit au gingérol.

2.4.1. Identifier (formule semi-développée) **M** et **N**.

2.4.2. Le gingérol possède-t-il des stéréoisomères ? Si oui, quelle est la relation d'isomérisie qui les lie ?

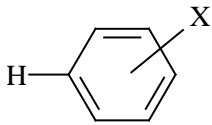
2.4.3. La synthèse proposée conduit à un mélange équimolaire de ces deux stéréoisomères. Retrouver, dans la synthèse proposée, l'étape clé lors de laquelle on forme ces deux stéréoisomères.

2.4.4. En fait, seul le (+)-(S)-gingérol a une activité cardiotonique intéressante. Le représenter et indiquer la signification de la notation (+).

Annexe 2 : SPECTROSCOPIE RMN.

Le déplacement chimique du proton d'un aldéhyde est compris entre 9,4 et 10,2 ppm.

Dans le cas d'un composé possédant un noyau aromatique, il existe un système d'incréments I permettant de déterminer le déplacement chimique des protons en fonction de la position (ortho, méta ou para) des groupes portés par le noyau aromatique par rapport au proton étudié. Dans ce cas, δ (ppm) = 7,26 + Σ I

δ_H (ppm) = 7,26 + Σ I			
Substituant X	I (ortho)	I (méta)	I (para)
—H	0	0	0
—CH ₃	-0,18	-0,20	-0,18
—CH ₂ OH	-0,07	-0,07	-0,07
—CH=CH ₂	0,06	-0,03	-0,10
—C≡CH	0,15	-0,02	-0,01
—C ₆ H ₅	0,30	0,12	0,10
—CHO	0,56	0,22	0,29
—CO—CH ₃	0,62	0,14	0,21
—CO—C ₆ H ₅	0,47	0,13	0,22
—COOH	0,85	0,18	0,25
—COOCH ₃	0,71	0,11	0,21
—CONH ₂	0,61	0,10	0,17
—COCl	0,84	0,20	0,36
—NH ₂	-0,75	-0,25	-0,65
—NH—COCH ₃	0,12	-0,07	-0,28
—NO ₂	0,95	0,26	0,38
—OH	-0,56	-0,12	-0,45
—OCH ₃	-0,48	-0,09	-0,44
—OC ₆ H ₅	-0,29	-0,05	-0,23
—O—COCH ₃	-0,25	0,03	-0,13
—F	-0,26	0,00	-0,20
—Cl	0,03	-0,02	-0,09
—Br	0,18	-0,08	-0,04
—I	0,39	-0,21	-0,03