

Synthèse d'un depsipeptide

L'acide isopalmitique peut également être synthétisé en laboratoire à partir du dioxyde de carbone CO_2 et du 1,11-undécane-1,11-diol, comme présenté sur le Schéma 4.

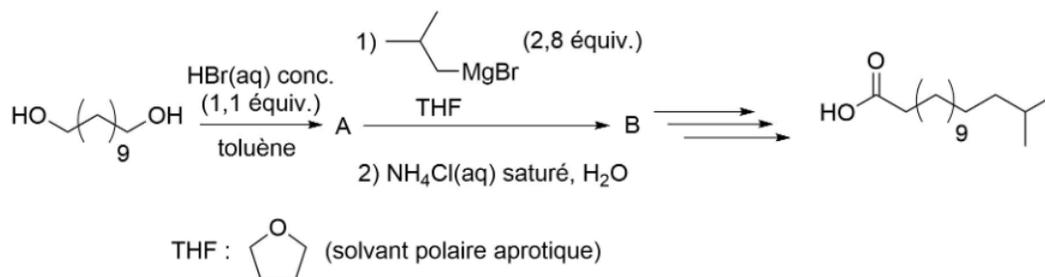
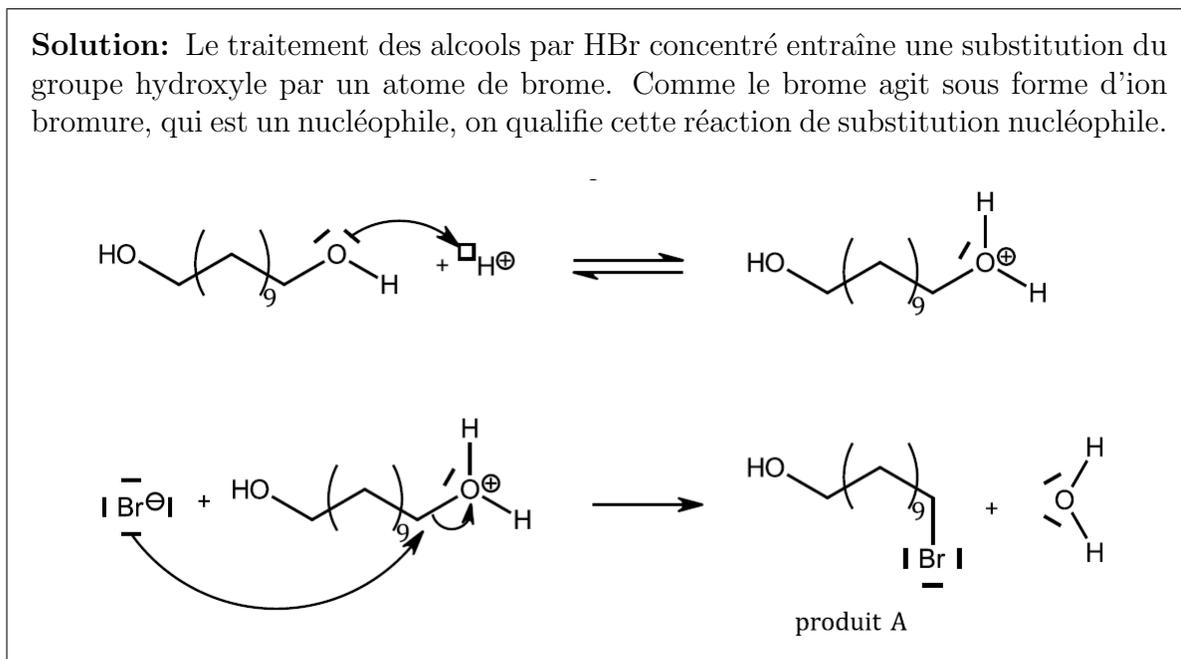


SCHÉMA 4 – Synthèse de l'acide isopalmitique à partir du 1,11-undécane-1,11-diol.

Données spectroscopiques du composé B :

- IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 3454, 2927, 2855, 1466.
- RMN ^1H δ (ppm) : 0,86 (6H, d), 1,15 (2H, m), 1,26 - 1,35 (18H, m), 1,50 (1H, m), 1,56 (2H, m), 3,58 (2H, t).

1. Donner la nature de la réaction de formation du composé A et détailler son mécanisme réactionnel, sachant qu'une seule des fonctions alcool réagit.



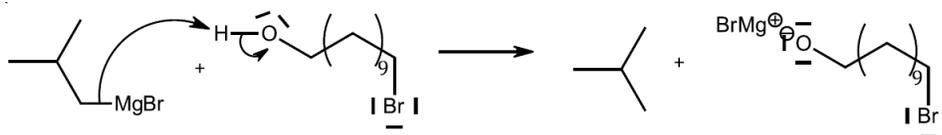
2. Pour réaliser la transformation de A en B, on doit au préalable synthétiser le bromure d'isobutylmagnésium. Donner la réaction à réaliser et préciser les principales conditions opératoires permettant la formation de cet organomagnésien (on ne demande pas de dessiner le montage).

Solution: Un organomagnésien se prépare en incorporant du magnésium métallique en copeaux dans l'halogénoalcane correspondant, en solution dans l'éther anhydre.

Pour réussir cette préparation, on construit un montage à reflux, muni d'une ampoule de coulée et surmonté d'une garde à CaCl_2 anhydre (piège la vapeur d'eau en provenance de l'air du laboratoire). La verrerie doit avoir été séchée à l'étuve. On pile du magnésium bien sec dans un mortier, puis on l'introduit dans le ballon. On le surmonte d'un peu de solution de bromoalcane dans l'éther anhydre. Quand la réaction a démarré (on chauffe un peu ou on ajoute un cristal de diiode), on additionne goutte à goutte le reste de la solution de bromoalcane dans l'éther anhydre.

3. Lorsqu'on verse progressivement l'organomagnésien sur le composé A (dans le THF), il se produit tout d'abord une réaction acido-basique, qui consomme un premier équivalent d'organomagnésien. Schématiser l'échange de proton et écrire les produits formés à l'issue de cette étape.

Solution: Le produit A possède un groupe hydroxyle relativement acide alors qu'un organomagnésien est une base très forte. Il se produit donc l'échange de proton suivant :

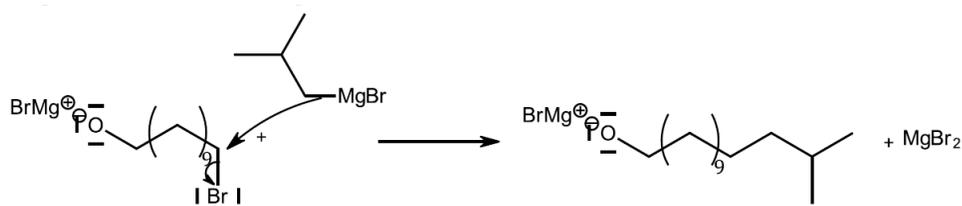


On obtient l'alcoolate conjugué de A et du méthylpropane.

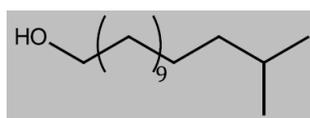
Lorsqu'on ajoute le reste de l'organomagnésien, il se produit alors une réaction de couplage, apparentée à une substitution nucléophile, qui conduit au produit B.

4. Déterminer la structure du composé B. Analyser tous les signaux spectroscopiques mentionnés.

Solution: Une liaison s'établit entre l'atome de carbone fonctionnel de l'organomagnésien, nucléophile, et l'atome de carbone porteur de l'atome de brome dans la base conjuguée de A, électrophile et porteur d'un bon groupe partant.



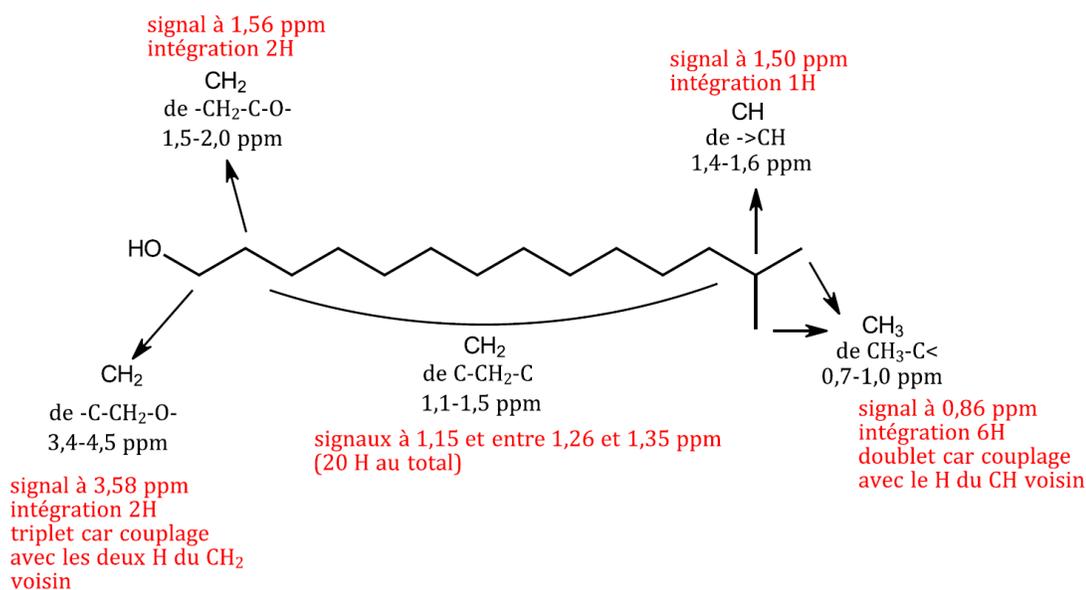
Lors de l'hydrolyse acide avec le chlorure d'ammonium (voir question 11), l'alcoolate est reprotonné et on obtient finalement B :



Spectre IR :

- bande caractéristique de la liaison O - H de la fonction alcool : $\nu(OH) = 3454 \text{ cm}^{-1}$.
- bandes attribuées aux liaisons C - H des groupes alkyle : 2927 et 2855 cm^{-1} .

Spectre RMN :



5. Quel est le rôle du réactif NH_4Cl ? Pourquoi n'utilise-t-on pas une solution concentrée d'acide chlorhydrique pour réaliser cette étape ?

Solution: NH_4Cl en solution aqueuse est dissocié en ions NH_4^+ et Cl^- . L'ion ammonium NH_4^+ est un acide faible, son rôle est de reprotonner la fonction alcoolate à l'issue de la synthèse magnésienne, afin d'obtenir B.

On n'utilise pas une solution d'acide chlorhydrique concentré, car cela pourrait conduire à la protonation de la fonction alcool de B, ce qui pourrait amorcer une substitution de OH par Cl (ions Cl^- de l'acide chlorhydrique), ou une déshydratation.

6. Proposer une séquence de réactions, dont une faisant intervenir le dioxyde de carbone comme réactif, permettant d'obtenir l'acide isopalmitique à partir du composé B.

Solution:

