

PCSI 2018/2019

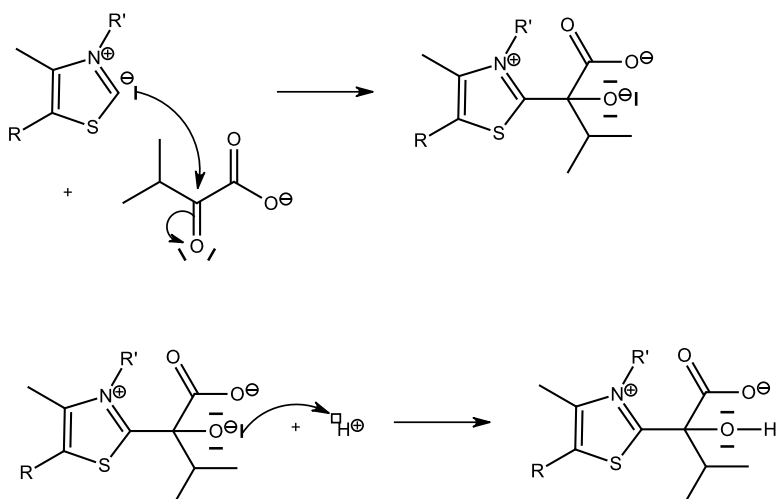
option PC

Corrigé du Devoir Surveillé de chimie n°7

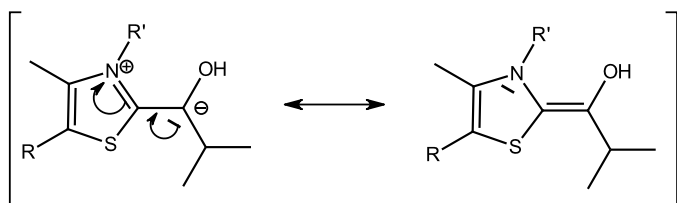
Synthèse d'un depsipeptide

I) Synthèse de l'acide isopalmitique

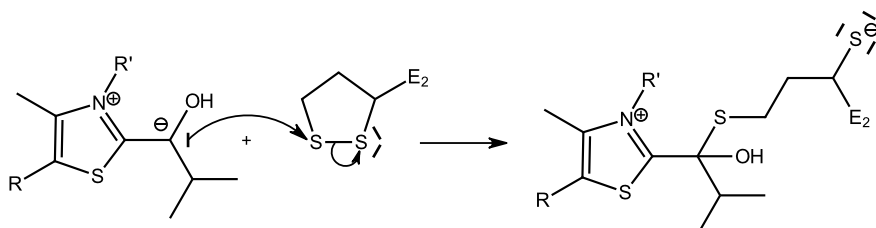
1) Il s'agit d'une **addition nucléophile**, suivie d'une protonation :

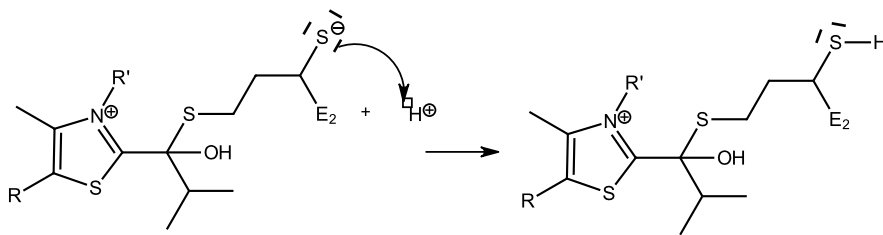


2) Le carbanion est **stabilisé par mésomérie**. On peut notamment écrire une formule mésomère sans séparation de charge, donc probablement avec une bonne représentativité :

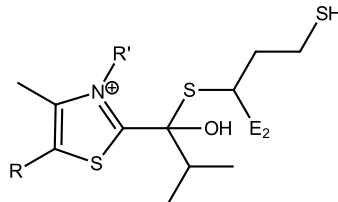


3) Il s'agit d'une substitution nucléophile par mécanisme S_N2 , suivi d'une protonation :





Si l'autre atome de soufre avait subi la substitution, on aurait obtenu :



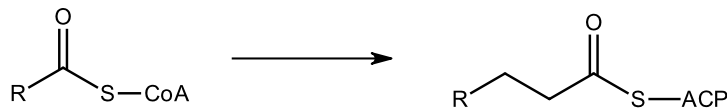
Cette molécule, qui est **isomère de constitution** de la précédente, n'étant quasiment pas obtenue, on dit que

la réaction est régiosélective.

Les étapes précédentes étant a priori non renversables, on est sous **contrôle cinétique**.

Pour interpréter la sélectivité, il faut donc raisonner en termes de facilité d'approche de l'un ou l'autre atome de soufre par le nucléophile lors de l'étape de substitution. On peut penser que l'enzyme E_2 est volumineuse et exerce un effet de **répulsion stérique** : le nucléophile atteint donc plus facilement l'atome de soufre qui en est le plus éloigné.

4) D'après le document 1, la séquence d'élongation réalise la transformation suivante :

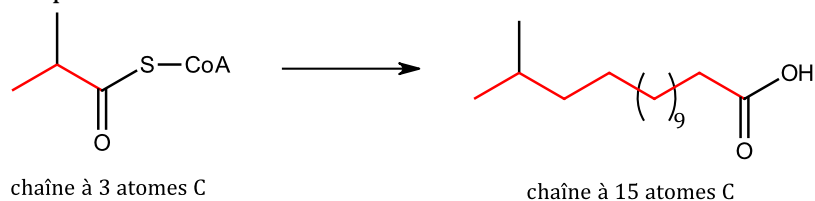


En comparant les deux molécules, on en déduit :

La séquence allonge la chaîne carbonée de deux atomes de carbone.

Cette élongation se produit en utilisant un équivalent de malonyl-CoA.

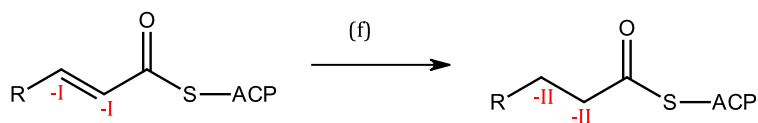
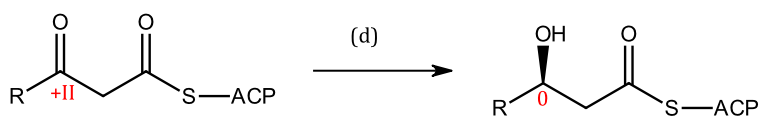
Pour synthétiser l'acide isopalmitique à partir de l'isobutyryl-CoA, on constate qu'il faut allonger la chaîne carbonée principale de **12 atomes de carbone** :



Il faut donc répéter six fois la séquence d'élongation proposée (puis convertir la fonction acyl-ACP en acide carboxylique). Il faut donc utiliser :

6 équivalents de malonyl-CoA.

5) On inscrit les nombres d'oxydation des atomes fonctionnels, qui subissent des modifications dans les étapes (d) et (f) :



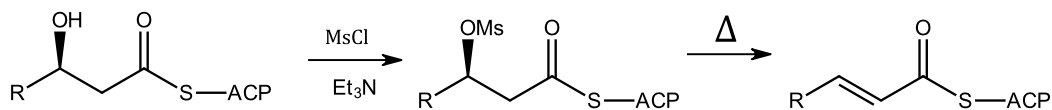
Dans le premier cas, un atome de carbone passe du n.o. +II à 0 ; dans le second cas, ce sont deux atomes C qui passent du n.o. -I à -II. On en déduit que le NADPH **cède formellement deux électrons** à la molécule organique pour chacune de ces étapes :

Le NADPH est un réducteur.

6) La réaction de l'étape (e) est une **déshydratation intramoléculaire** d'un alcool secondaire en alcène.

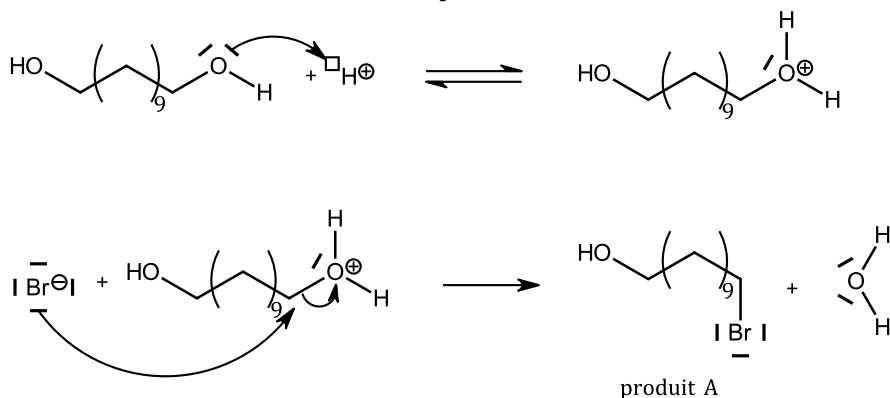
Usuellement, on peut réaliser ce type de réaction en traitant l'alcool par de l'acide sulfurique concentré et en chauffant fortement. Mais ici, ces conditions risquent d'être trop dures, le groupe $-\text{CO}-\text{S}-\text{ACP}$ pouvant être attaqué.

On peut proposer une méthode plus douce, par exemple une transformation du groupe hydroxyle en mésylate par action du chlorure de mésyle dans la triéthylamine. Un simple chauffage devrait suffire à réaliser l'élimination, étant donné le caractère basique du solvant et la facilité d'obtenir cet alcène conjugué :

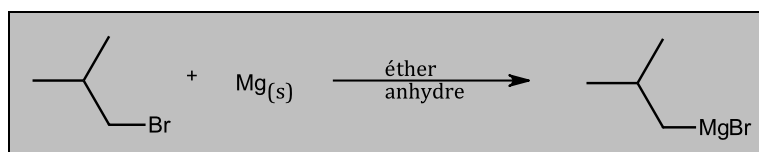


7) Le traitement des alcools par HBr concentré entraîne une **substitution** du groupe hydroxyle par un atome de brome. Comme le brome agit sous forme d'ion bromure, qui est un nucléophile, on qualifie cette réaction de **substitution nucléophile**.

On rappelle que HBr est un acide fort, intégralement dissocié en $\text{H}^+_{(\text{aq})}$ et $\text{Br}^-_{(\text{aq})}$ en solution aqueuse. Le mécanisme consiste en une protonation préalable du groupe hydroxyle, ce qui crée un bon nucléofuge, H_2O . La substitution par Br^- peut alors avoir lieu, par mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$ étant donné que l'atome de carbone fonctionnel est primaire et non encombré.



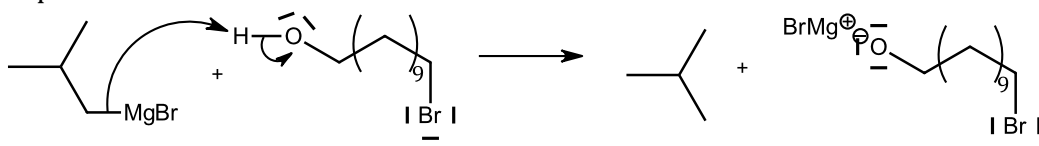
8) Un organomagnésien se prépare en incorporant du magnésium métallique en copeaux dans une solution de l'halogénoalcane correspondant dans l'éther anhydre :



Pour réussir cette préparation, on construit un montage à reflux, muni d'une ampoule de coulée isobare, le réfrigérant étant surmonté d'une garde à CaCl₂ anhydre (qui 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 si nécessaire), on ajoute goutte à goutte le reste de la solution de bromoalcane dans l'éther anhydre.

9) Le produit A possède un groupe hydroxyle relativement acide ($pK_a \approx 16$) alors qu'un organomagnésien est une base très forte ($pK_a(\text{alcane}/\text{carbanion}) \approx 50$). Il se produit donc l'échange de proton suivant :

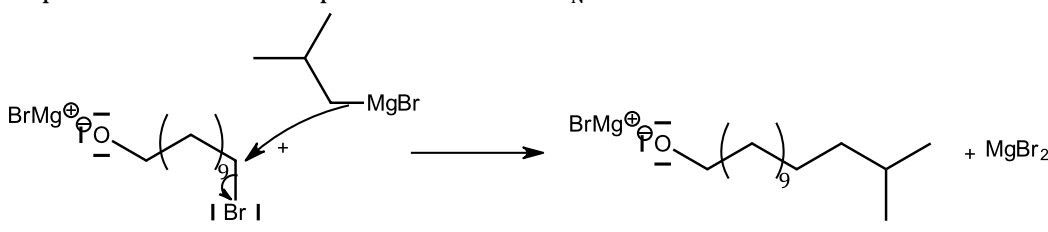


On obtient l'alcoolate conjugué de A et du méthylpropane.

Remarque : il y avait une erreur d'énoncé dans le sujet d'origine ; il n'y a pas de dégagement de dihydrogène mais production de méthylpropane, qui reste dissous dans le THF.

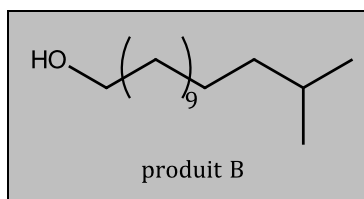
10) Une liaison s'établit entre l'atome de carbone fonctionnel de l'organomagnésien, nucléophile, et l'atome de carbone porteur de l'atome de brome dans la base conjuguée de A, électrophile et porteur d'un bon groupe partant.

On peut schématiser cela par un mécanisme S_N2 :



Remarque : en réalité, le mécanisme de cette réaction, appelée couplage de type Würtz, est controversé.

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



La nature de B est confirmée par les résultats spectroscopiques.

Spectre IR :

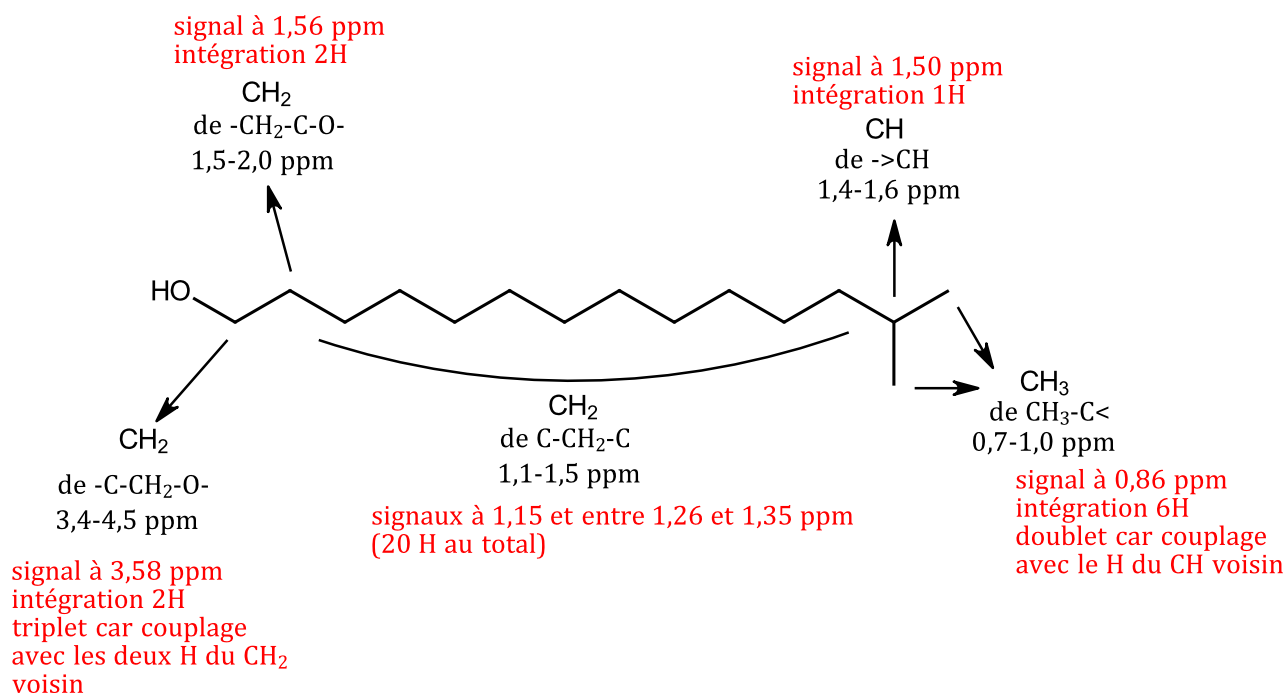
- bande caractéristique de la liaison O – H de la fonction alcool : $\nu_{\text{O-H}} = 3454 \text{ cm}^{-1}$ (la table indique entre 3200 et 3700 cm^{-1}) ;
- bandes attribuées aux liaisons C – H des groupes alkyle : 2927 et 2855 cm^{-1} (entre 2800 et 3000 cm^{-1} selon la table) et aux vibrations caractéristiques des groupes CH₂ et CH₃ de la chaîne carbonée à 1466 cm^{-1} (1350 - 1470 cm^{-1} selon la table).

Spectre RMN :

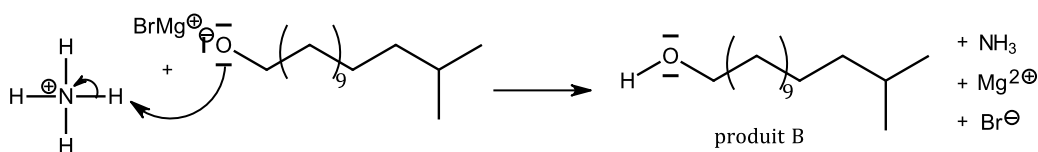
Tout d'abord, on observe des signaux pour 31 protons au total, alors que B en a 32. Mais il est précisé sous la table RMN que « les signaux correspondant aux protons des groupes hydroxyle ne sont pas toujours observés ». Les 31 protons correspondent donc à ceux du squelette carboné.

On repère sur la table les déplacements chimiques caractéristiques de chaque type de proton présent dans B (CH₃, CH₂ plus ou moins proche d'un atome d'oxygène, CH), et on les inscrit (en noir) sur le dessin de la molécule ci-dessous. On peut alors attribuer (en rouge) les différents signaux du spectre et

justifier les couplages (autres que les multiplets).



11) NH₄Cl en solution aqueuse est dissocié en ions NH₄⁺ et Cl⁻. L'ion ammonium NH₄⁺ est un **acide faible** (pK_a(NH₄⁺/NH₃) ≈ 9). Son rôle est de reprotonner la fonction alcoolate à l'issue de la synthèse magnésienne, afin d'obtenir B :



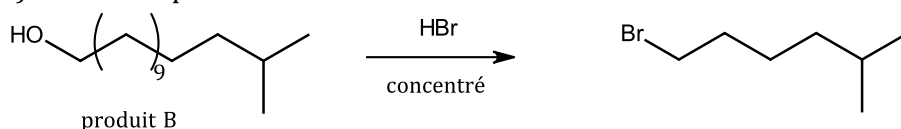
On n'utilise pas une solution d'acide chlorhydrique concentré, car cela pourrait conduire à la protonation de la fonction alcool de B, ce qui pourrait amorcer une substitution de OH par Cl (ions Cl⁻ de l'acide chlorhydrique), ou une déshydratation.

12) En comparant la structure de l'acide isopalmitique avec celle de B, on constate qu'il faut remplacer le groupe OH par un groupe COOH. Il faut donc allonger la chaîne carbonée d'un atome de carbone : on pense donc à une synthèse magnésienne, en utilisant CO₂ comme électrophile, qui joue exactement le rôle de greffer un groupe carboxylique en bout de chaîne.

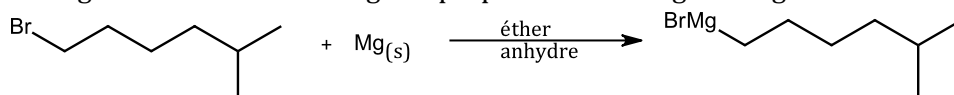
Pour transformer B en magnésien, il faut d'abord substituer OH par Br. Un traitement à HBr concentré devrait jouer ce rôle.

On peut donc proposer la séquence suivante :

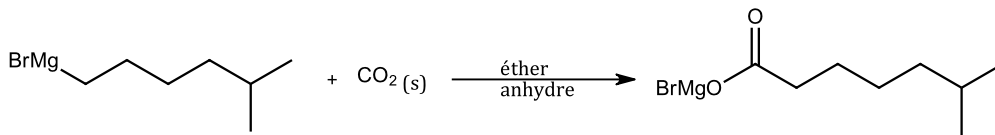
a) on traite B par HBr concentré :



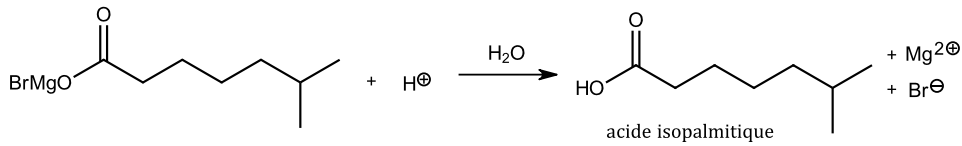
b) après isolation et séchage du produit, on le dissout dans l'éther anhydre et on verse sur des copeaux de magnésium dans le montage de préparation des organomagnésiens :



c) On introduit alors des morceaux de carboglace (CO_{2(s)}) en excès :



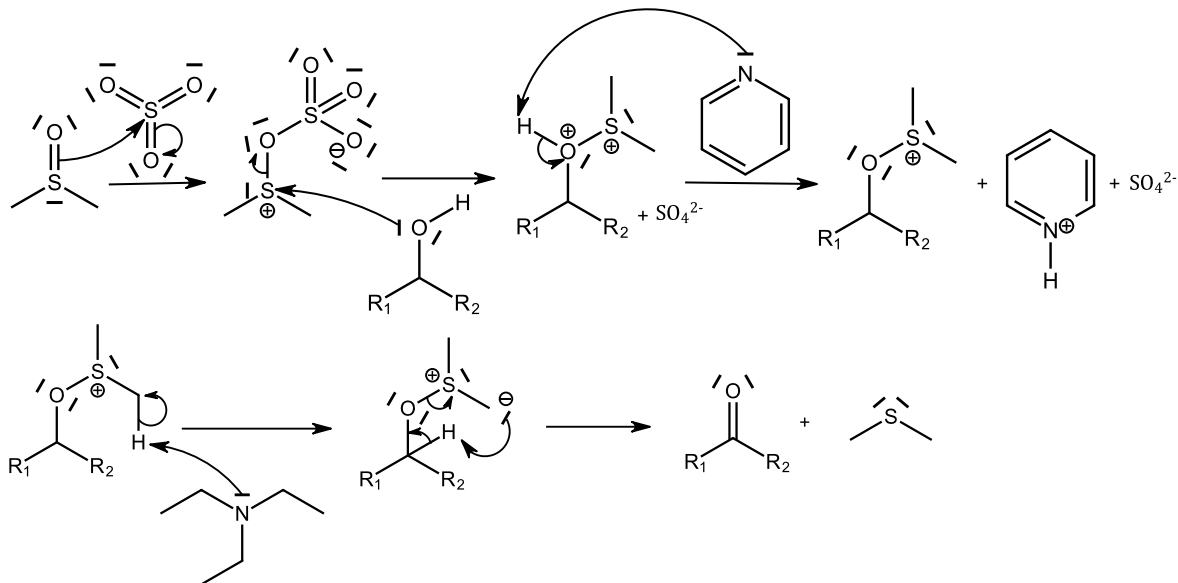
d) On réalise une hydrolyse acide, par exemple avec une solution d'acide chlorhydrique :



Il ne reste plus qu'à isoler l'acide isopalmitique ainsi synthétisé.

II) Oxydation des alcools activée par SO_3

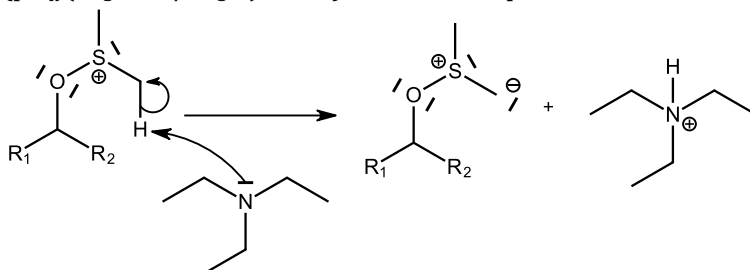
1) Mécanisme de la réaction de Parik-Doering :



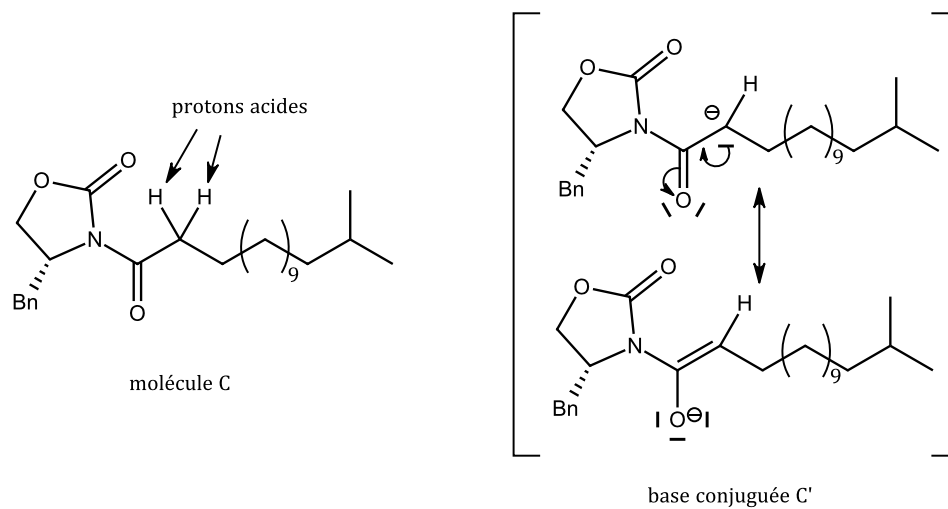
2) Le trioxyde de soufre se lie au DMSO dans la première étape, ce qui permet de réaliser une **activation électrophile** de celui-ci. L'alcool, qui est un nucléophile faible, peut alors se lier à l'atome de soufre du DMSO.

SO_3 permet également de récupérer l'atome d'oxygène du DMSO sous forme d'ions sulfate.

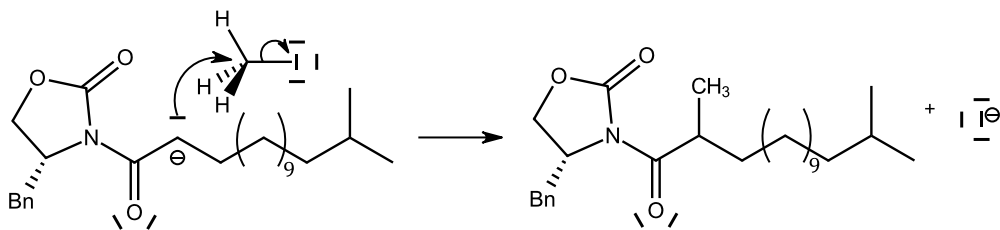
3) On constate que l'atome de soufre (lié à un atome d'oxygène) confère une propriété **acide** aux protons du groupe alkyle en alpha. En effet, la triéthylamine, qui est une base pourtant assez faible ($\text{p}K_a(\text{Et}_3\text{NH}^+/\text{Et}_3\text{N}) \approx 10$), réalise la déprotonation suivante :



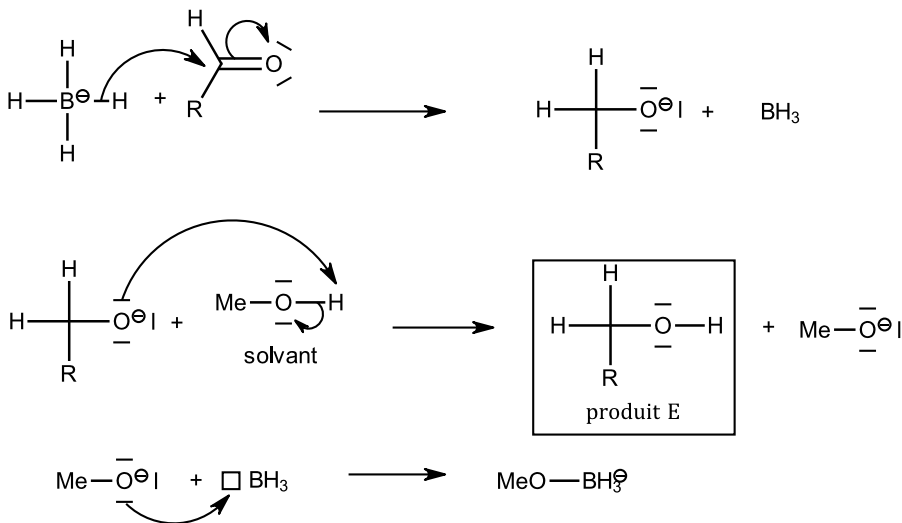
4) Les atomes d'hydrogène les plus acides de C sont ceux situés *en alpha* de la liaison $\text{C}=\text{O}$. En effet, la base conjuguée C' obtenue est stabilisée par mésomérie :



5) Il s'agit d'une substitution nucléophile par mécanisme S_N2 :

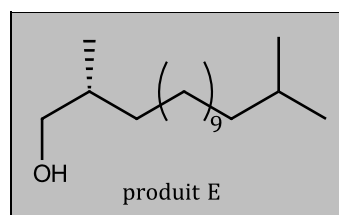


6) Il s'agit de la réduction de la fonction aldéhyde de l'intermédiaire par l'ion borohydrure BH_4^- . En notant $H-CO-R$ l'intermédiaire, le mécanisme peut être schématisé de la manière suivante (les trois étapes pouvant être en réalité plus ou moins concertées) :



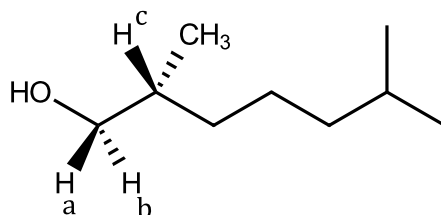
$MeO-BH_3^-$ peut alors céder de même ses trois autres hydrures et on obtient $(MeO)_4B^-$

La fonction aldéhyde a ainsi été réduite en alcool primaire. La structure complète de E est :



7) E comporte 36 atomes d'hydrogène. Or le spectre ne montre de signaux que pour 35 protons. On en déduit que, à nouveau, le proton du groupe hydroxyle ne donne pas de signal décelable (les protons des chaînes carbonées en donnant nécessairement).

On désigne ci-dessous par a, b, c les atomes d'hydrogène les plus proches du groupe hydroxyle :



D'après la table fournie, on s'attend à un déplacement chimique compris entre 3,2 et 4,5 ppm pour les protons a et b (type C-CH₂-O-) et entre 1,5 et 2,2 ppm, pour le proton c (type <CH-C-O). Les autres protons, plus éloignés de l'atome d'oxygène, devraient tous avoir un déplacement chimique inférieur à 1,6 ppm.

Par conséquent, **les deux doublets de doublets** mentionnés dans cette question, qui ont des déplacements chimiques de 3,41 et 3,50 ppm et intègrent chacun pour un proton **ne peuvent correspondre qu'aux protons a et b**.

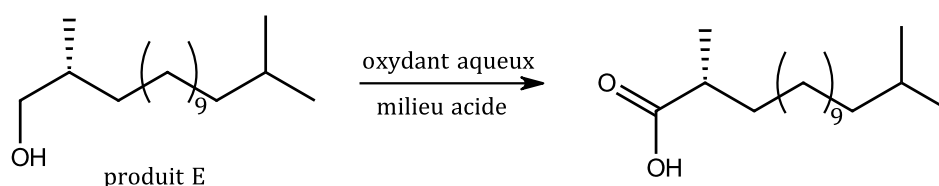
Manifestement, comme il y a deux signaux de déplacements chimiques proches mais non identiques, les deux protons a et b **ne sont pas isochrones**. Ceci est dû au fait que l'atome de carbone voisin est asymétrique : le proton c et le groupe méthyle ne sont ainsi pas à la même distance du proton a et du proton b (*remarque : les protons a et b sont qualifiés de diastéréotopiques*).

Comme a et b ne sont pas isochrones, **ils couplent entre eux** (couplage ²J) avec la même constante de couplage (10,5 Hz) ; ils couplent également avec le proton c (couplage ³J classique), l'un avec une constante de couplage de 6,6 Hz, l'autre avec une constante de 5,7 Hz.

En résumé :

H_a couple avec H_b et H_c ; H_b couple avec H_a et H_c :
chaque signal est donc un doublet de doublets.

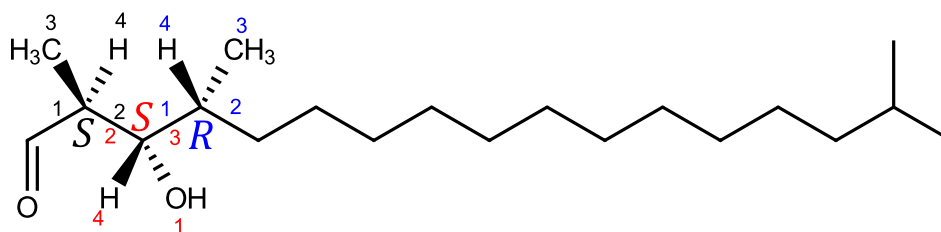
8) En présence d'un oxydant aqueux en milieu acide, l'oxydation d'un alcool primaire ne peut s'arrêter au stade de l'aldéhyde, celui-ci étant inévitablement suroxydé en **acide carboxylique**. On obtiendrait donc :



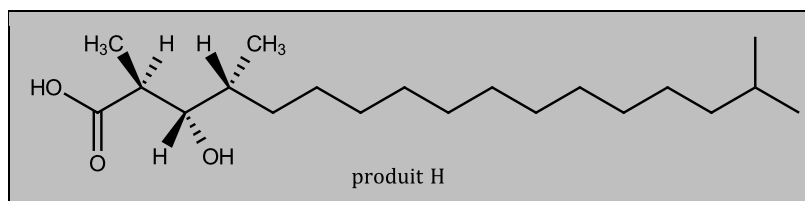
Pour s'arrêter au stade de l'aldéhyde et obtenir F, il faut un oxydant spécifique en milieu non aqueux, qui ne permet pas d'oxyder l'aldéhyde (par absence d'activation cinétique). C'est le rôle du réactif de Parikh-Doering étudié dans ce paragraphe.

Remarque : On pouvait s'étonner du fait que, lors du passage de D à E, le composé F apparaissait déjà en tant qu'intermédiaire réactionnel. Mais il n'était alors pas possible de l'isoler. En effet, LiBH₄ dans le méthanol est un réducteur trop puissant : dès que D est transformé en F, il n'est pas possible d'empêcher la réduction de F en E (question 6). Ceci illustre à nouveau la difficulté d'obtenir la fonction aldéhyde par oxydo-réduction. Pour obtenir F avec un bon rendement, la stratégie a été ici d'utiliser un réducteur fort pour se débarrasser de la partie azotée, puis de réoxyder l'alcool obtenu avec le réactif spécifique de Parikh-Doering.

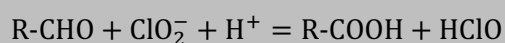
9) G est le (2S,3S,4R)-3-hydroxy-2,4,16-triméthylheptadécane. On en déduit sa structure :



10) En solution aqueuse acide, les aldéhydes sont oxydés en acides carboxyliques, d'où la structure de H :

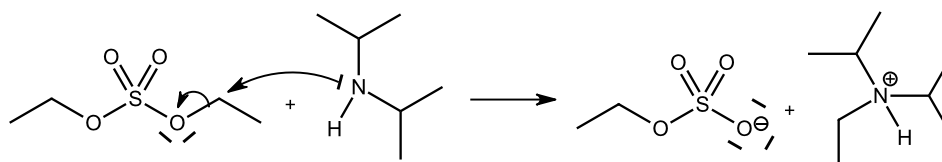


Pour écrire l'équation équilibrée de la réaction d'oxydo-réduction, on écrit les demi-équations électroniques des deux couples mis en jeu et on en fait la combinaison linéaire qui élimine les électrons (ici la simple somme). En notant R-CHO et R-COOH les molécules G et H respectivement, cela donne :

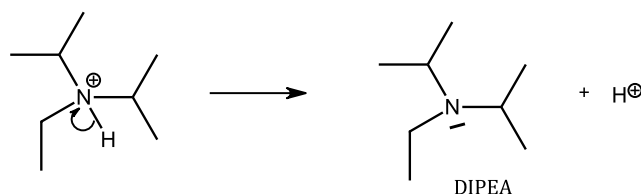


III) Utilisation de l'ammoniac et des amines dans la fin de la synthèse du composé S

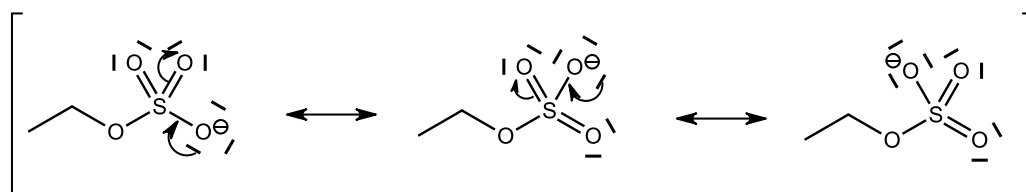
1) Un groupe éthyle, initialement lié à un atome d'oxygène dans le diéthylsulfate, se retrouve lié à un atome d'azote dans la DIPEA. La réaction est donc une **substitution nucléophile**. Elle se déroule selon un **mécanisme S_N2**, car l'atome de carbone substitué est primaire et une amine est un assez bon nucléophile :



Une déprotonation complète le mécanisme (le proton est récupéré par le solvant ou l'ion éthylsulfate) :

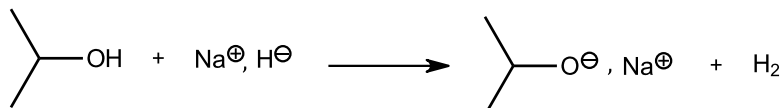


Le sous-produit est l'ion éthylsulfate (et un proton). C'est un très bon nucléofuge. On le reconnaît au fait qu'il est fortement stabilisé par mésomérie, la charge négative étant équitablement répartie sur trois atomes d'oxygène :



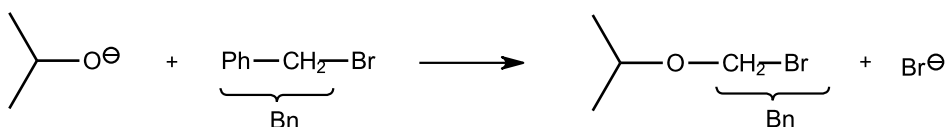
2) La protection d'un alcool en éther benzyle se réalise classiquement par une réaction de Williamson, dont les deux étapes sont :

a) activation nucléophile de l'alcool par déprotonation :



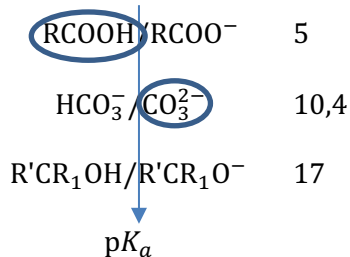
Une base couramment choisie pour cette étape est l'hydrure de sodium NaH, qui se présente sous forme d'une poudre que l'on disperse dans un solvant organique aprotique rigoureusement anhydre. En effet, d'une part cette base est assez forte pour déprotonner quantitativement l'alcool ($pK_a(\text{H}_2/\text{H}^-) \approx 35$ et $pK_a(\text{ROH}/\text{RO}^-) \approx 17$) ; d'autre part elle a pour acide conjugué le dihydrogène, dont la majeure partie quitte le milieu réactionnel sous forme de dégagement gazeux. Il n'y a donc pas de sous-produit à éliminer par la suite.

b) substitution nucléophile sur le bromure (ou le chlorure) de benzyle, en solvant organique anhydre :



3) La molécule H possède deux groupes hydroxyle OH susceptibles d'être déprotonnés : celui de la fonction acide carboxylique ($pK_a(\text{RCOOH}/\text{RCOO}^-) \approx 5$) et celui de la fonction alcool ($pK_a(\text{ROH}/\text{RO}^-) \approx 17$). L'intérêt d'utiliser une base de pK_a intermédiaire est de pouvoir **déprotonner sélectivement le groupe OH de la fonction acide carboxylique**, que l'on veut protéger, tout en laissant inchangé l'autre groupe OH.

On peut visualiser la situation sur une échelle de pK_a . Seules les espèces entourées donnent lieu à réaction acido-basique quantitative :



4) Passage de H à I : fixation du groupe protecteur Bn \Rightarrow étape de **protection**

Passage de I à J : assemblage de deux molécules avec l'agent de couplage DCC \Rightarrow étape de **couplage**

Passage de J à K : retrait du groupe protecteur Fmoc \Rightarrow étape de **déprotection**

Passage de K à L : assemblage de deux molécules avec l'agent de couplage EDCI \Rightarrow étape de **couplage**

Passage de L à M : retrait du groupe protecteur Bn \Rightarrow étape de **déprotection**

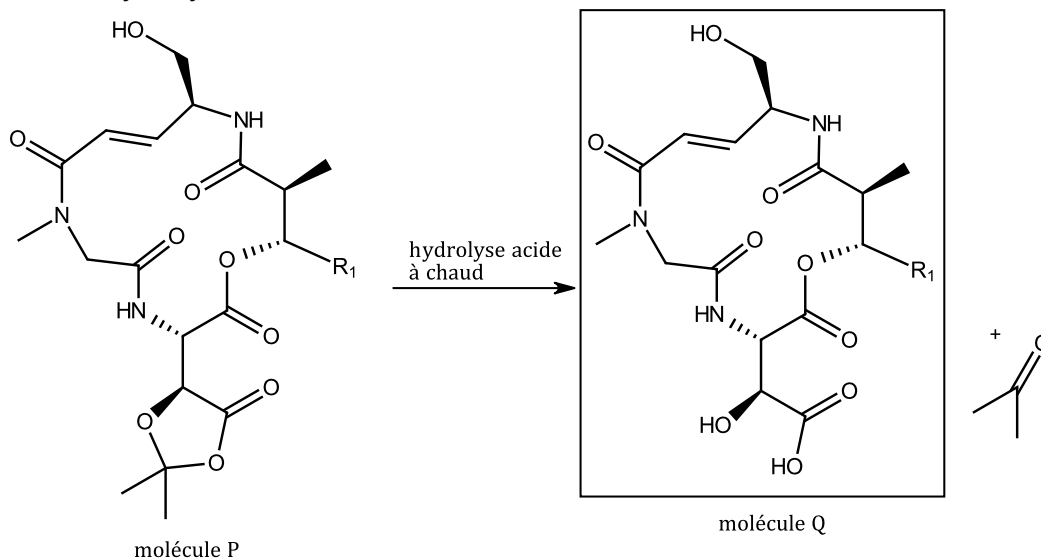
Passage de M à N : assemblage de deux molécules avec l'agent de couplage EDCI \Rightarrow étape de **couplage**

Passage de N à O : transformation d'un alcool primaire en aldéhyde \Rightarrow étape de **d'oxydation**

5) Le passage de H à I protège la fonction acide carboxylique, afin que le couplage qui suit se fasse sur l'autre groupe hydroxyle. Puis on déprotège la fonction Fmoc pour que le couplage suivant se fasse sur la fonction amine ainsi libérée. Enfin, on déprotège le groupe OH du début pour y faire le troisième couplage.

Cette stratégie permet l'assemblage des différents synthons de la molécule O à des endroits parfaitement déterminés.

6) On reconnaît dans P une fonction acétal cyclique (dioxolane). On sait qu'en milieu aqueux acide, cette fonction est hydrolysée en diol et cétone, soit ici :



Le mécanisme réactionnel est le suivant (question de cours) :

