

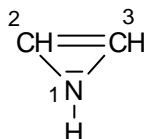


Agrégation interne de sciences physiques, option physique-chimie

Chimie

Corrigé n°1

1. Méthode de Hückel. 1H-Azirine



1.1. La 1H-azirine est un système à 4 électrons π , l'atome d'azote apportant son doublet libre. Les paramètres de Hückel à utiliser pour l'azote sont donc: $\mathbf{a_N = a + 1,5b}$ et $\mathbf{b_{CN} = 0,8b}$. Le déterminant séculaire s'écrit:

$$|H_{ij} - ES_{ij}| = 0$$

Avec $S_{ij} = 1$ pour $i = j$ et $S_{ij} = 0$ pour $i \neq j$ (ou $S_{ij} = \delta_{ij}$ avec δ_{ij} = symbole de Kronecker) (colonne i et ligne j), le déterminant séculaire, symétrique par rapport à la diagonale, s'écrit:

$$\begin{vmatrix} H_{11} - E & H_{12} & H_{13} \\ H_{12} & H_{22} - E & H_{23} \\ H_{13} & H_{23} & H_{33} - E \end{vmatrix} = 0$$

Avec $H_{11} = \alpha_N = \mathbf{a + 1,5b}$, $H_{12}(H_{21}) = \mathbf{0,8b}$, $H_{13}(H_{31}) = \mathbf{0,8b}$, $H_{23}(H_{32}) = \mathbf{b}$, on obtient:

$$\begin{vmatrix} \mathbf{a + 1,5b - E} & \mathbf{0,8b} & \mathbf{0,8b} \\ \mathbf{0,8b} & \mathbf{a - E} & \mathbf{b} \\ \mathbf{0,8b} & \mathbf{b} & \mathbf{a - E} \end{vmatrix} = 0$$

Après division par \mathbf{b} et en posant $x = \frac{\mathbf{a - E}}{\mathbf{b}}$, on obtient le déterminant suivant:

$$\begin{vmatrix} x+1,5 & 0,8 & 0,8 \\ 0,8 & x & 1 \\ 0,8 & 1 & x \end{vmatrix} = 0$$

Son développement conduit au polynôme:

$$x^3 + 1,5x^2 - 2,28x - 0,22 = 0$$

L'une des racines étant égale à 1 (énoncé), on aboutit à l'expression:

$$(x-1)(x^2 + 2,5x + 0,22) = 0$$

dont les racines sont: $x_1 = -2,408$, $x_2 = -0,0915$ et $x_3 = 1$. D'où les niveaux d'énergie ($\beta < 0$):

$$E_1 = \mathbf{a} + 2,408\mathbf{b}$$

$$E_2 = \mathbf{a} + 0,0915\mathbf{b}$$

$$E_3 = \mathbf{a} - \mathbf{b}$$

HO

BV

Remarque. Lorsqu'une molécule présente un plan de symétrie, il est possible de simplifier la résolution du déterminant séculaire en faisant intervenir cette propriété. Le cas de la 1H-azirine qui présente un tel plan peut servir d'exemple simple. Le déterminant ci-dessus est associé au système d'équations séculaires suivant:

$$(x+1,5)c_1 + 0,8c_2 + 0,8c_3 = 0 \quad (1)$$

$$0,8c_1 + xc_2 + c_3 = 0 \quad (2)$$

$$0,8c_1 + c_2 + xc_3 = 0 \quad (3)$$

O.A. symétriques

On a $\begin{cases} c_1 \\ c_2 = c_3 \end{cases}$ et le système d'équations séculaires devient:

$$(x+1,5)c_1 + 1,6c_2 = 0 \quad (1')$$

$$0,8c_1 + (x+1)c_2 = 0 \quad (2')$$

Ce système est associé au déterminant suivant:

$$\begin{vmatrix} x+1,5 & 1,6 \\ 0,8 & x+1 \end{vmatrix} = 0$$

dont le développement conduit à l'équation du second degré: $x^2 + 2,5x + 0,22 = 0$ qui a pour racines: $x_1 = -0,0915$ et $x_2 = -2,408$.

O.A. antisymétriques

On a $\begin{cases} c_1 = 0 \\ c_2 = -c_3 \end{cases}$ et le système d'équation séculaires conduit à $xc_2 - c_2 = 0$, soit $x_3 = 1$.

Energie de résonance

On calcule l'énergie \mathbf{p} totale de la molécule pour un système délocalisé:

$$E_T = 2(\mathbf{a} + 2,408\mathbf{b}) + 2(\mathbf{a} + 0,0915\mathbf{b}) = 4\mathbf{a} + 4,999\mathbf{b} \approx 4\mathbf{a} + 5\mathbf{b}$$

Energie calculée pour des électrons **p** localisés:

$$E(\text{localisé}) = 2(\mathbf{a} + \mathbf{b}) + 2(\mathbf{a} + 1,5\mathbf{b}) = 4\mathbf{a} + 5\mathbf{b}$$

D'où l'énergie de résonance E_r = énergie des électrons **p** du système réel - énergie de électrons délocalisables dans la formule mésomère la plus probable:

$$E_r (1H\text{-azirine}) = 0$$

La molécule n'est pas aromatique. Ce résultat est en accord avec la règle $(4n + 2)$ de Hückel sur l'aromaticité des polyènes monocycliques conjugués, dans laquelle n est un entier positif.

Calcul des coefficients des O.A.

Reprenons le système d'équations séculaires:

$$(x + 1,5)c_1 + 0,8c_2 + 0,8c_3 = 0 \quad (1)$$

$$0,8c_1 + xc_2 + c_3 = 0 \quad (2)$$

$$0,8c_1 + c_2 + xc_3 = 0 \quad (3)$$

Les équations (2) et (3) conduisent à:

$$xc_2 + c_3 = c_2 + xc_3, \text{ soit } c_2 = c_3$$

L'équation (2) [ou (3)] conduit alors à:

$$0,8c_1 + c_2(x+1) = 0, \text{ soit } c_2 = c_3 = -\frac{0,8c_1}{x+1}$$

En appliquant la condition de normalisation:

$$c_1^2 + c_2^2 + c_3^2 = 1$$

soit,
$$c_1^2 + 2\left(-\frac{0,8}{x+1}\right)^2 c_1^2 = 1 \text{ et } c_1 = \left(1 + \frac{1,28}{x^2 + 2x + 1}\right)^{\frac{1}{2}} \text{ d'où } c_2$$

et c_3 .

Les coefficients calculés pour les trois valeurs de x sont regroupés dans le Tableau ci-dessous.

Energie	c_1	c_2	c_3
$\mathbf{a} + 2,4080\mathbf{b}$	0,780	0,443	0,443
$\mathbf{a} + 0,0915\mathbf{b}$	0,626	- 0,551	- 0,551
$\mathbf{a} + -1,000\mathbf{b}$	0,870	- 0,348	- 0,348

Calcul des charges nettes

Charges électroniques **p**

$$\frac{q_1}{e} = 2(0,78)^2 + 2(0,626)^2 = 2,0005$$

$$\frac{q_2}{e} = \frac{q_3}{e} = 2(0,443)^2 + 2(-0,551)^2 = 0,999$$

Charges nettes

L'atome d'azote apporte deux électrons au système **p** et les atomes de carbone un électron. D'où,

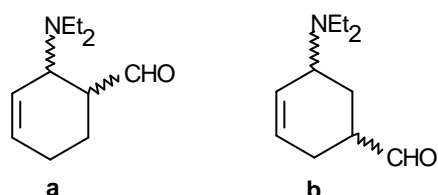
$$\frac{Q_1}{e} = \frac{2e}{e} - \frac{q_1}{e} = 2 - 2,0005 \approx 0 \text{ et}$$

$$\frac{Q_2}{e} = \frac{Q_3}{e} = 1 - 0,999 \approx 0.$$

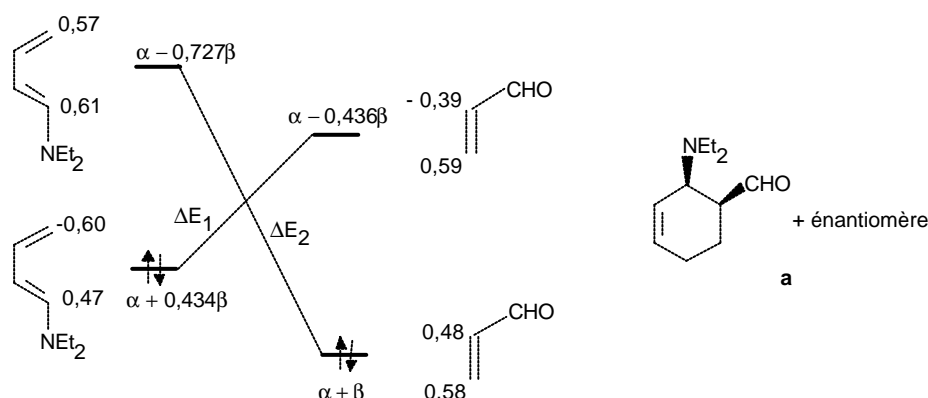
En fait ce résultat théorique n'a rien d'étonnant puisqu'il n'y a pas de délocalisation des électrons π .

2. Réaction de Diels-Alder. Orbitales frontières

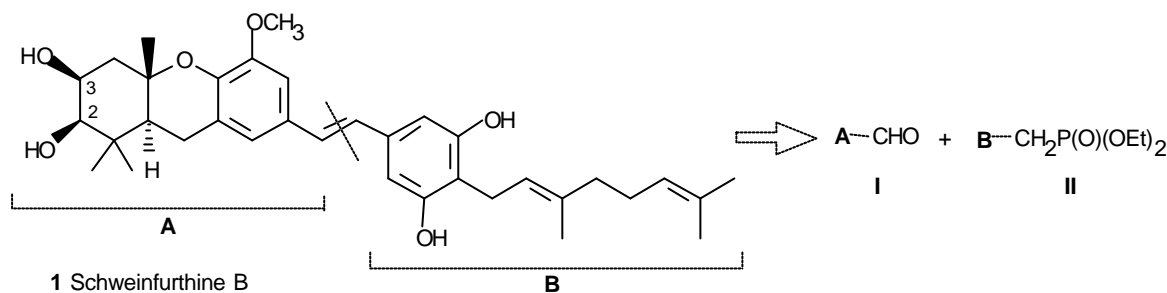
2.1. Deux composés régioisomères **a** et **b** sont susceptibles de se former dans la réaction de Diels-Alder du 1-diéthylamino-buta-1,3-diène avec l'acroléine (propéanal). Chaque régioisomère présentant deux centres d'asymétrie, il existe pour chacun $2^2 = 4$ stéréoisomères: deux isomères *cis* et *trans* et leurs énantiomères.



2.2. La régiosélectivité observée dans la réaction de Diels-Alder peut s'expliquer si l'on fait appel aux interactions des orbitales frontières (O.F.) du diène et du diénophile qui doivent être les plus proches possible en énergie pour interagir. D'autre part, lorsqu'il y a compétition entre deux sites, la réaction se fait préférentiellement sur le site donnant les plus fortes interactions avec le réactif. Dans le cas des *cycloadditions*, et en particulier de la réaction de Diels-Alder, l'état de transition est dissymétrique. L'une des liaisons se forme avant l'autre et détermine alors le sens de la cycloaddition. Or, la liaison qui se forme le plus facilement est celle reliant les atomes ayant les plus grands coefficients des orbitales frontières. Dans le cas présent, on a $|\Delta E_1| < |\Delta E_2|$. C'est donc la H.O. (ou H.O.M.O.) du butadiène qui va entrer en interaction avec la B.V. (ou L.U.M.O.) de l'acroléine, la liaison s'établissant entre les atomes de carbone présentant les coefficients les plus élevés (en valeur absolue). Le composé obtenu majoritairement est donc l'isomère **a**, de configuration *cis* (d'après l'énoncé).

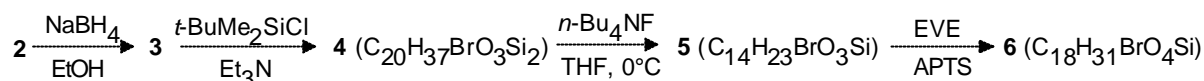


3. Etude de la synthèse totale de la Schweinfurthine B racémique

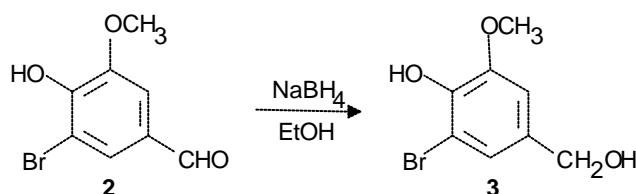


3.1. Préparation du synthon I [A-CHO]

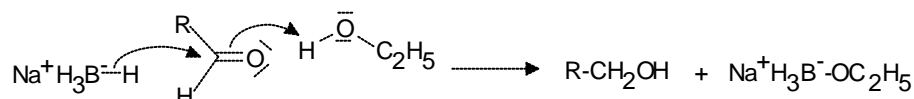
3.1.1. Nous avons la suite réactionnelle suivante:



3.1.1.1. Dans la première étape, il y a réduction de la fonction aldéhyde de la bromovanilline **2** par le borohydrure de sodium. On obtient l'alcool primaire **3**.



La réduction est réalisée généralement dans l'éthanol ou un mélange eau-éthanol. On suppose que l'addition de l'ion hydrure et la protonation de l'alcoolate sont simultanées. Il reste trois atomes d'hydrogène encore disponibles, liés à l'atome de bore. La réaction se poursuit jusqu'à la formation d'un tétraéthoxyborate. Une mole de NaBH_4 permet donc de réduire quatre moles d'aldéhyde (ou de cétone).



L'hydrure de lithium et d'aluminium [tétrahydroaluminat (III) de lithium], LiAlH_4 , permet de réduire également les aldéhydes et cétones en alcools. Beaucoup plus réactif que NaBH_4 , il réduit les esters et tous leurs dérivés. Contrairement à NaBH_4 il doit être utilisé dans un solvant anhydre, généralement le diéthyléther.

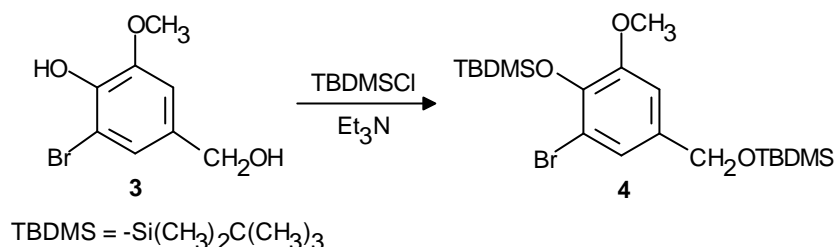
Spectre RMN ^1H du composé 3 [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 9,24 (s, 1H, ArOH), 7,00 (s, 1H, ArH), 6,89 (s, 1H, ArH), 5,14 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H, CH_2OH), 4,38 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H, CH_2OH), 3,79 (s, 3H, Me).

Remarques. Il n'est pas possible de discriminer *a priori* les deux protons aromatiques. D'autre part, on observe ici un couplage 3J $\text{CH}_2\text{-OH}$. Le plus souvent ce type de couplage n'est pas observé, le proton hydroxyle s'échangeant rapidement dans le milieu. Le signal du proton hydroxyle est alors large et non résolu. Cet échange est favorisé par l'ajout d'une trace d'acide.

3.1.1.2. L'étape **3**→**4** permet de protéger, en vue de la réaction de métallation ultérieure, les deux fonctions hydroxyle (phénol et alcool primaire) par le groupe *tert*-

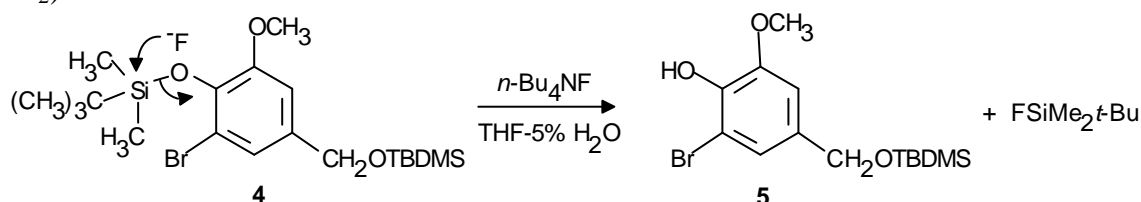
butyldiméthylsilyle (en abrégé TBDMS). La triéthylamine permet de piéger le chlorure d'hydrogène formé. On obtient **4** de formule brute $C_{20}H_{37}BrO_3Si_2$.

Spectre RMN 1H du composé 4 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,07 (s, 1H, ArH), 6,84 (s, 1H, ArH), 4,67 (s, 2H, CH_2), 3,81 (s, 3H, OMe), 1,08 (s, 9H, *t*-Bu), 0,98 (s, 9H, *t*-Bu), 0,25 (s, 6H, $SiMe_2$), 0,13 (s, 6H, $SiMe_2$).

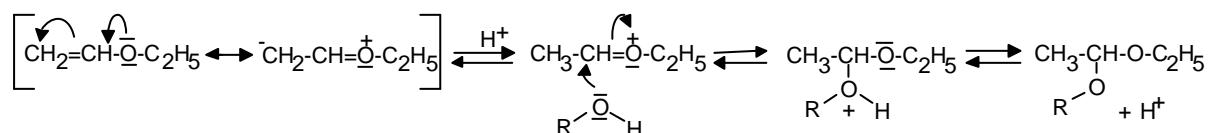


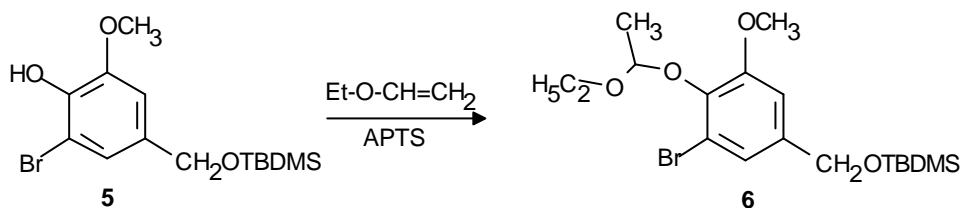
3.1.1.3. Le traitement de **4** par le fluorure de *n*-tétrabutylammonium conduit à une déprotection sélective de l'un des groupes TBDMS. L'ion fluorure de $n-Bu_4NF$ attaque l'atome de silicium de l'éther $OSiMe_2t-Bu$ avec formation de $FSiMe_2t-Bu$. La force motrice de cette réaction réside dans la différence entre les forces de liaison: $Si-O \ll Si-F$. Une source de protons dans le milieu est nécessaire pour protonner l'ion alcoxyde formé. La solution commerciale de $n-Bu_4NF$ dans le THF (en général 1M) contient environ 5% d'eau qui remplit ce rôle. Le composé **5** de formule brute $C_{14}H_{23}BrO_3Si$ étant soluble dans la soude, c'est le phénol qui s'est formé lors de la déprotection (*Remarque*. Les raisons de la sélectivité de cette déprotection n'ont pas été élucidées par les auteurs.

Spectre RMN 1H du composé 5 (300 MHz; $CDCl_3$) δ 7,12 (s, 1H, ArH), 6,92 (s, 1H, ArH), 5,77 (br s, 1H, OH), 4,73 (s, 2H, CH_2), 3,97 (s, 3H, OMe), 1,04 (s, 9H, *t*-Bu), 0,20 (s, 6H, $SiMe_2$).



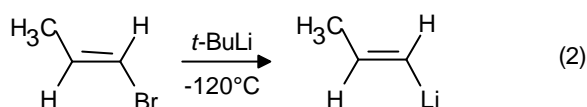
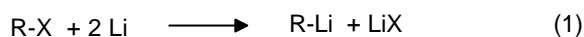
3.1.1.4. Comme le groupe TBDMS, le groupe 1-éthoxyéthyle (en abrégé EE) est l'un des nombreux groupes utilisés pour protéger la fonction hydroxyle qui est nucléophile, acide (pK_a 10-18) et facilement oxydée par divers réactifs. Par traitement d'un composé ROH par l'éthoxyéthène (ou éthyl vinyl éther, EVE) en présence d'un catalyseur acide (ici l'APTS) on obtient un éther 1-éthoxyéthyle selon le mécanisme ci-dessous. La présence d'un centre de chiralité peut être un inconvénient car il peut conduire à la formation de diastéréomères.



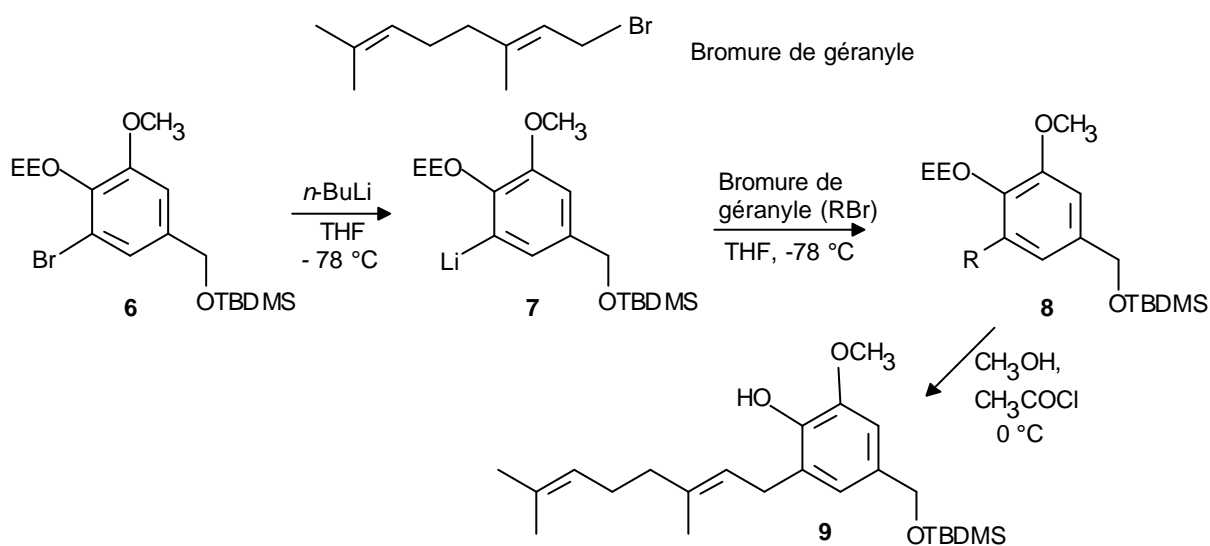


3.1.2.

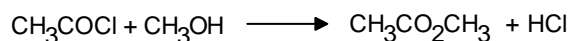
3.1.2.1. Le traitement de **6** par le *n*-butyllithium dans le THF à -78 °C conduit au dérivé lithié **7** par échange halogène-métal. Les organolithiens sont préparés habituellement soit par échange halogène-métal (1) soit par l'action d'un organolithien sur un dérivé halogéné (2) comme c'est le cas ici, soit par métallation directe via un organolithien dans le cas d'un hydrogène acide (3). Le solvant le plus couramment utilisé est le THF (anhydre), sous atmosphère inerte (argon ou azote).



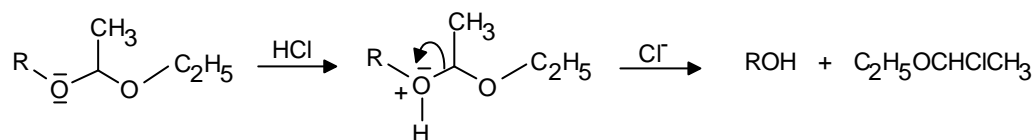
3.1.2.2. La chaîne géranyle est introduite par réaction S_N2 avec le (*E*)-1-bromo-3,7-diméthyl-octa-2,6-diène (bromure de géranyle).



Dans le passage **8**→**9** le groupe 1-éthoxyéthyle est clivé par un équivalent d'acide chlorhydrique produit par la réaction entre le chlorure d'acétyle et le méthanol. Le contrôle de la stoechiométrie et du temps de contact permet d'éviter, dans le cas présent, l'addition de HCl sur les double liaisons.



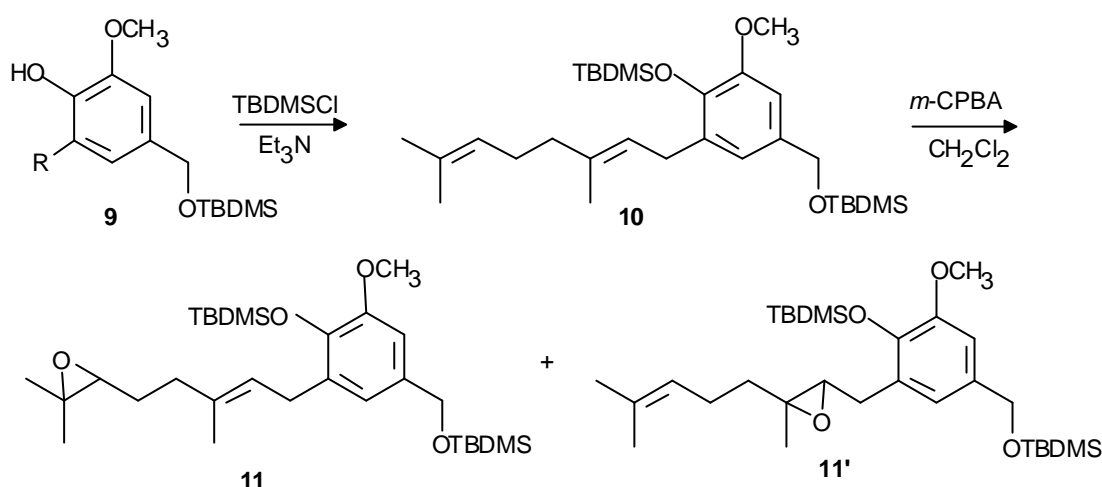
Le mécanisme du clivage du groupe 1-éthoxyéthyle est le suivant, en supposant que c'est l'oxygène phénolique qui est protonné préférentiellement:



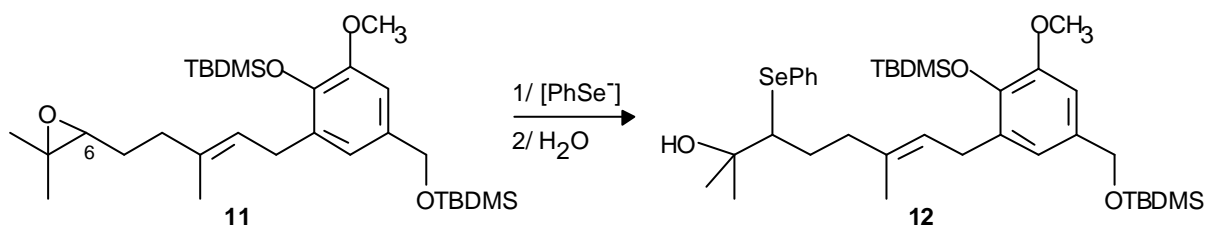
3.1.3. Le composé **9** est soumis à la suite réactionnelle suivante:



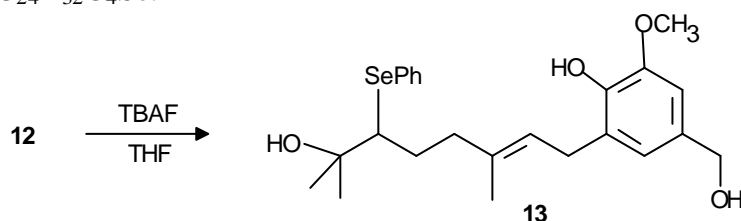
3.1.3.1. Le traitement de **9** par le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle en présence de triéthylamine qui piège HCl formé conduit à **10** totalement protégé. Le traitement de **10** par l'acide *m*-chloroperoxybenzoïque à -30°C conduit à un mélange de deux époxydes régioisomères **11** (majoritaire) et **11'** ($\text{C}_{30}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{Si}_2$ correspond à une mono-époxydation).



3.1.3.2. L'anion du phénylsélénide $[\text{PhSe}^-]$ produit par l'action de NaBH_4 sur le diphenyldisélénide $(\text{PhSe})_2$ ouvre le pont époxyde de **11**. La formation d'un alcool tertiaire **12** indique que l'attaque a eu lieu sur le carbone 6, le moins encombré.

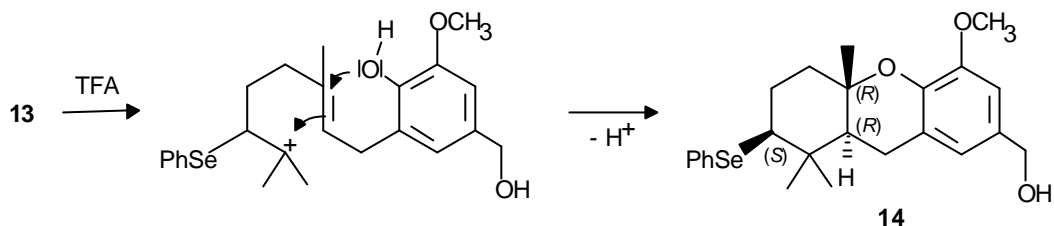


3.1.3.3. Le traitement de **12** par un excès de TBAF conduit au composé trihydroxylé **13** de formule brute $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Se}$.

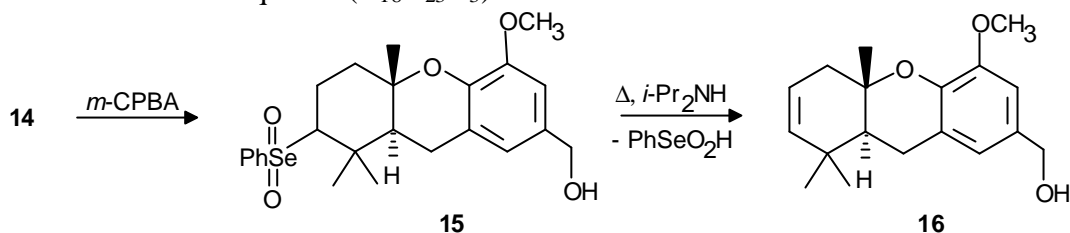


3.1.3.4. Le traitement de **13** par l'acide trifluoroacétique (TFA) conduit à la formation d'un carbocation tertiaire. La double liaison alkyle ce carbocation tandis que l'oxygène

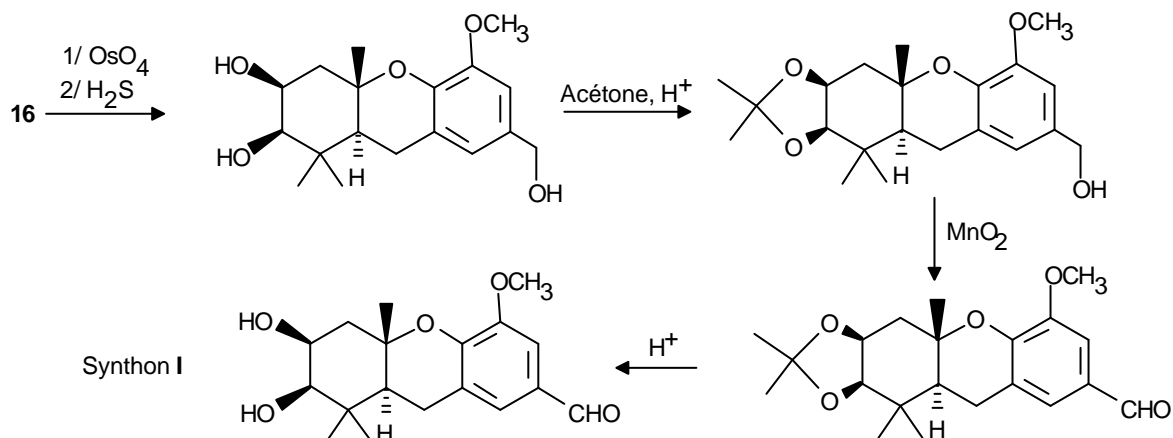
phénolique conduit au cycle central. La cyclisation est dite "en cascade". La stéréochimie relative des substituants ainsi que celle de la jonction de cycle qui est *trans* n'est pas prévisible *à priori*.



3.1.3.5. L'oxydation de **14** par le *m*-CPBA conduit au sélénoxyde **15**. Le chauffage de ce dernier en présence de diisopropylamine conduit à PhSeO₂H (acide benzène séléninique) et au composé insaturé racémique **16** (C₁₈H₂₃O₃).



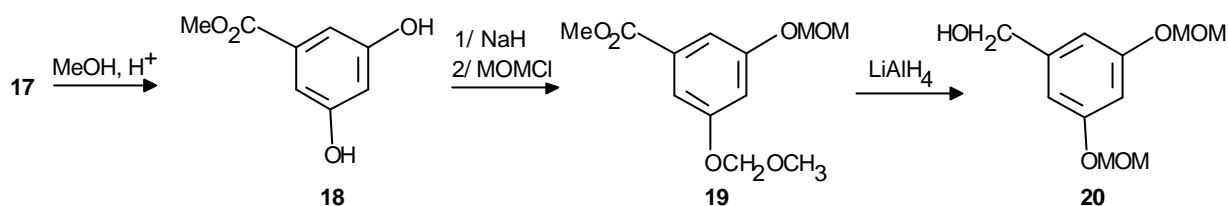
3.1.3.6. Le passage de **16** au synthon **I** implique une *syn*-dihydroxylation. Les réactifs habituels sont soit le permanganate de potassium en solution aqueuse neutre, soit le tétraoxyde d'osmium OsO₄ pur ou en quantité catalytique en présence d'un oxydant tel l'eau oxygénée. Dans le cas présent, les auteurs ont utilisé OsO₄ pur suivi d'une hydrolyse réductrice par le sulfure d'hydrogène. La stéréochimie relative des deux groupes hydroxyle, par rapport au groupe méthyle de la jonction de cycle, *à priori* difficilement prévisible, s'est révélée être celle espérée. L'oxydation de l'alcool benzylique en aldéhyde, réalisable par MnO₂ oxydant doux, nécessite la protection de la partie diol par un acétonide puis déprotection de cet acétonide en milieu acide dans la dernière étape, conduisant au synthon recherché **I**.



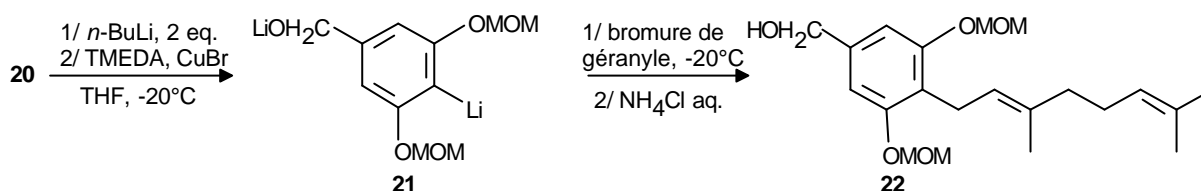
3.2. Préparation du synthon II [B-CH₂P(=O)(OEt)₂]

3.2.1. La première étape est une estérification de l'acide 3,5-dihydroxybenzoïque (**17**). On obtient l'ester **18**. Les fonctions phénol de ce dernier sont protégées par le groupe méthoxyméthyle ou MOM *via* une réaction de type *Williamson* entre l'ion phénate et un

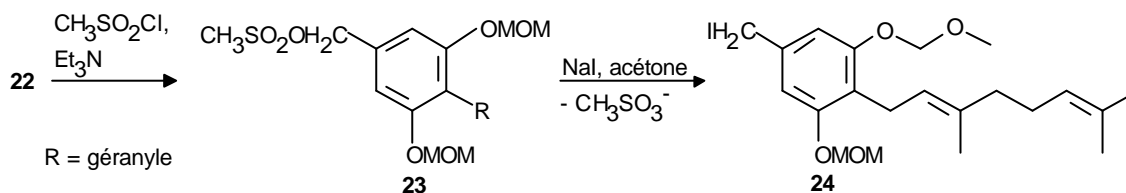
dérivé halogéné, ici l'éther chlorométhyle ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$, en abrégé MOMCl, de méthoxyméthyl). On obtient **19**. La réduction de l'ester par le tétrahydrualuminate de lithium dans l'éther conduit à l'alcool benzylique **20** ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5$).



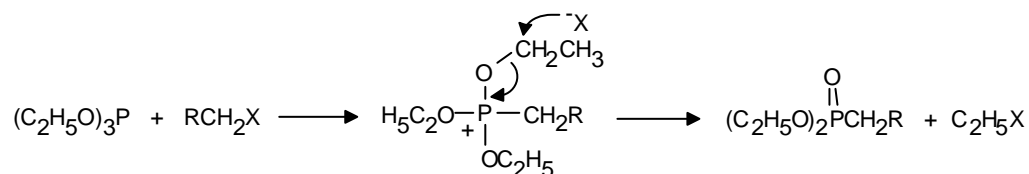
3.2.2. Le traitement de **20** par deux équivalents de *n*-butyllithium dans le THF à -20°C en présence de TMEDA et de CuBr conduit à l'alcoolate de lithium **21**, métallé en position C-4 du noyau aromatique. La nature exacte de l'espèce réactive n'est pas certaine (RLi , R_2CuLi ou RCu ?). Il y a alkylation de cette espèce par le bromure de géranyle *via* une réaction de type $\text{S}_{\text{N}}2$, conduisant à **22** ($\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_5$). On notera que l'absence de TMEDA et de CuBr conduit à une métallation en C-2.



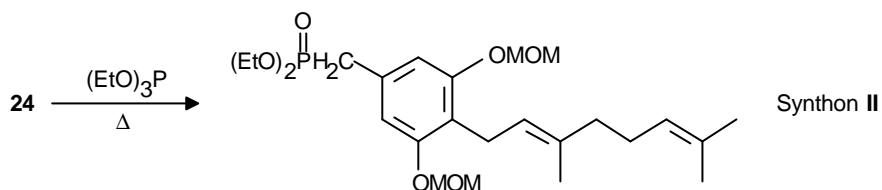
3.2.3. Le traitement de **22** par le chlorure de méthanesulfonyle ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl} = \text{MsCl}$, Ms = groupe mésyle) en présence de triéthylamine conduit au composé **23** dont le traitement par l'iodure de sodium dans l'acétone conduit à **24** de formule brute $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{IO}_4$.



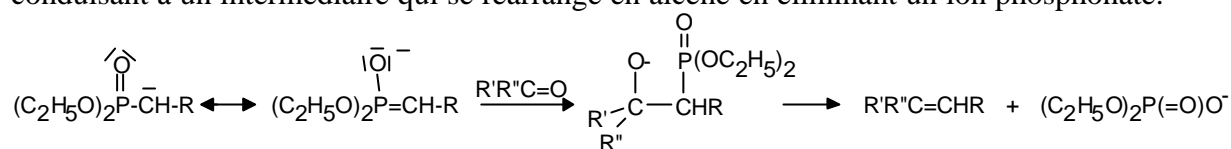
3.2.4. La réaction de *Michaelis-Arbuszov* d'un phosphite avec un halogénure d'alkyle conduit intermédiairement à un ion tétraalkylphosphonium qui réagit avec l'anion X pour conduire à la formation d'une liaison phosphoryle $\text{P}=\text{O}$.



Dans le cas présent, le composé iodé **24** chauffé avec le triéthylphosphite conduit au phosphonate **II** qui est le second synthon.



3.2.5. Les protons en α du phosphonate ont un caractère acide, l'anion formé par action d'une base forte étant stabilisé par mésomérie. Le carbanion attaque le composé carbonylé, conduisant à un intermédiaire qui se réarrange en alcène en éliminant un ion phosphonate.



En appliquant la réaction de *Horner-Wadsworth-Emmons* à la condensation de l'anion du phosphonate **II** sur l'aldéhyde **I**, on obtient l'alcène **25** de configuration *E*. L'hydrolyse des groupes protecteurs MOM par l'APTS conduit à la Schweinfurthine B racémique **1**.

