



DEVOIRS

**Agrégation interne de sciences physiques,
option physique-chimie**

Chimie

Sujet 1

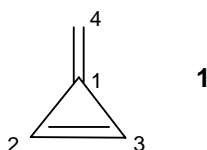
Sujet n°1

Chimie Organique 1

■ 1. Méthode de Hückel. Etude du méthylèncyclopropène

1.1. Calculer les niveaux d'énergie π du méthylèncyclopropène **1** et donner le diagramme d'énergie des orbitales moléculaires (OM) associé. Calculer les coefficients des orbitales atomiques (OA). Prévoir l'énergie de résonance E_r de **1** en unités β .

Nota. Dans le calcul des niveaux d'énergie, on fera une utilisation partielle de la symétrie. On aboutit notamment à un polynôme de degré 3 dont l'une des racines est - 2,1700.



1.2. D'après la règle de Hückel sur l'aromaticité des molécules organiques à électrons π , que l'on rappellera, le méthylèncyclopropène **1** est-il aromatique ?

1.3. Dans la méthode de Hückel, on définit la charge partielle q_i (ou population électronique) π sur un atome i par l'expression $q_i = e \sum_j n_j c_{ij}^2$ dans laquelle n_j est le nombre d'électrons dans l'OM occupée j , c le coefficient de l'OA de l'atome i dans l'OM j . Quelle est la charge nette portée par les atomes 1, 2, 3 et 4 du méthylèncyclopropène ?

1.4. Le méthylèncyclopropène présente un moment électrique dipolaire μ qui a pu être déterminé expérimentalement, égal à 1,90 D. En vous appuyant sur le résultat précédent, indiquer sur la molécule **1**, l'orientation probable de ce moment dipolaire et représenter les formes mésomères contribuant à la polarisation de la molécule.

■ 2. Préparation et étude du méthylèncyclopropène

2.1. Le méthylèncyclopropène **1** est obtenu par déhydrohalogénéation par le *tert*-butylate de potassium d'un bromocyclopropane **3**. Ce dernier est préparé par addition à -10 °C du carbène préparé à partir du dibromométhane et du méthyllithium, sur l'allène **2**. Expliciter la suite réactionnelle.

2.2. Le spectre de RMN du proton du méthylèncyclopropène (**1**) qui a été enregistré à -90 °C dans CD_2Cl_2 est donné dans la Figure 1. Le pic situé à δ 5,41 ppm est celui du solvant partiellement deutérié ($CHDCl_2$). Le signal à δ 7,40 ppm est non identifié. Les triplets apparents sont les expansions des pics extrêmes dont on évaluera les déplacements chimiques. Comparer ceux-ci à ceux relevés pour le méthylèncyclopropane **4** et le méthylcyclopropène **5**. Les valeurs trouvées pour le méthylèncyclopropène (**1**) sont-elles cohérentes avec la structure électronique particulière de ce composé ?

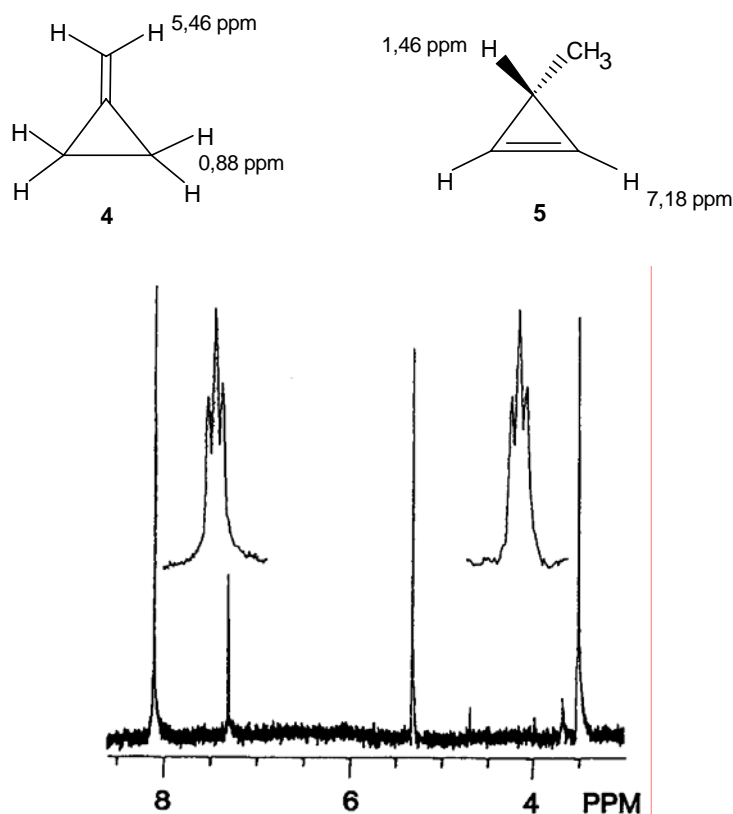
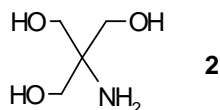


Figure 1

■ 3. Une synthèse efficace de l'agent immunosuppresseur FTY720

Les immunosuppresseurs chimiques sont utilisés en chirurgie transplantatoire pour éviter le rejet du greffon. Leur action non spécifique sur la réaction de rejet et leurs effets secondaires ont conduit les laboratoires à rechercher des molécules plus efficaces et mieux tolérées, dont l'agent FTY720 (**1**). Ce dernier est actuellement en Phase III d'essais cliniques. La première synthèse décrite, en huit étapes, avait un rendement global de 4%. On se propose d'étudier une synthèse récente (2006) en sept étapes, avec un rendement global de 64% à partir du tris(hydroxyméthyl)aminométhane **2** ou Tris, disponible commercialement à faible coût.



3.1. Le composé **2** est traité par le di-*tert*-butyldicarbonate $O(CO_2t\text{-Bu})_2$, (en abrégé Boc_2O) dans le *N,N*-diméthylformamide (DMF). On obtient le composé **3** (*N*-Boc) que l'on fait réagir avec le 2,2-diméthoxypropane en présence d'acide *p*-toluènesulfonique (APTS). On obtient le composé cyclique **4** de formule brute $C_{12}H_{23}NO_5$ et dont le spectre de RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) est le suivant: δ 1,44 (s, 3H), 1,46 (s, 12H), 3,73 (s, 2H), 3,81 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 3,85 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 4,25 (br s, 1H), 5,33 (s, 1H).

3.1.1. Expliciter le mécanisme réactionnel conduisant à **3**.

3.1.2. Le passage de **3** à **4** est une transacétalisation. Indiquer les premières étapes du mécanisme mis en jeu.

3.1.3. Interpréter le spectre RMN de **4** sachant que le cycle 1,3-dioxane adopte une conformation de type cyclohexane chaise. On ne prendra en considération que le conformère

à groupe -NH-Boc équatorial. A partir du rapport $\Delta\nu/J$ indiquer si la partie de spectre comprenant les deux doublets est du premier ou du second ordre. *Nota.* Un système de deux protons A et X est considéré comme étant du premier ordre lorsque $|v_A - v_X| \gg 7 J_{AX}$.

3.2. On traite le composé **4** par le chlorochromate de pyridinium dans le dichlorométhane. On obtient le composé **5** de formule brute $C_{12}H_{21}NO_5$ dont le spectre RMN 1H est le suivant: δ 1,47 (s, 15H), 3,96 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 4,07 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 5,55 (br s, 1H), 9,64 (s, 1H). Indiquer la réaction réalisée et donner la formule développée du composé **5** en la confirmant par son spectre RMN.

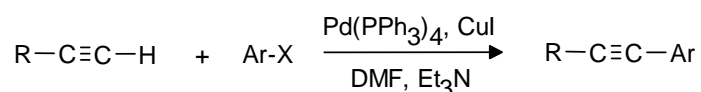
3.3. Nota. Le groupe -NHBoc et le cycle ne sont pas affectés par les réactions impliquées dans ce paragraphe.

3.3.1. A un mélange du composé **5** et de dichlorométhane (3 équivalents) dans le tétrahydrofurane (THF) à -78 °C, on ajoute une solution de diisopropylamidure de lithium (LDA) (1,5 équivalent) dans le THF. Après hydrolyse (HCl 0,5 M puis $NaHCO_3$ aq.) on obtient le dichloroalcool **6** de formule brute $C_{13}H_{22}Cl_2NO_5$. Expliciter la réaction observée et donner la formule développée de **6** sachant que l'espèce réactive formée *in situ* est le dichlorométhyllithium.

3.3.2. Le composé **6** est traité par le chlorure de méthanesulfonyle ($MeSO_2Cl$ ou MsCl) en présence de triéthylamine. On obtient le composé **7**. Ecrire l'équation-bilan de la réaction.

3.3.3. A une solution de **7** dans le THF à -50 °C, on ajoute 5 équivalents de méthyllithium dans l'éthoxyéthane. Après remontée lente à température ordinaire et hydrolyse (NH_4Cl aqueux), on obtient l'alcyne **8** de formule brute $C_{13}H_{21}NO_4$. Proposer un mécanisme réactionnel pour l'obtention de **8** sachant qu'il y a intermédiairement échange d'un atome de chlore par un atome de lithium et formation d'un alcène.

3.4. Un mélange équimolaire de **8** et de 1-iodo-4-octylbenzène **9** est agité à température ordinaire dans un mélange dégazé de DMF- Et_3N en présence de $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%) et de CuI (10 mol%) comme catalyseurs. Ces conditions sont celles d'un couplage de "Sonogashira" entre un alcyne terminal et un halogénure d'aryle (ou d'alkyle) selon l'équation-bilan suivante:



Donner la formule développée du composé **10** obtenu par couplage de **8** avec **9**.

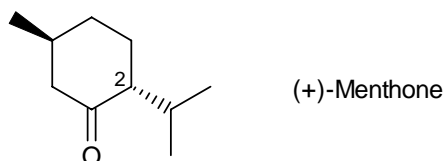
3.5. Le composé **10** est soumis à une hydrogénation en présence de Pd/C comme catalyseur. On obtient le composé **11** de formule brute $C_{27}H_{46}NO_4$. Donner sa formule développée.

3.6. Le composé **11** est déprotégé par l'acide trifluoroacétique dans un mélange eau-dichlorométhane. Après traitement par une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ on isole l'agent immunosuppresseur FTY720 (**1**) de formule brute $C_{19}H_{34}NO_2$. Donner sa formule développée.

■ 4. Synthèse énantiosélective de l'Ibuprofène

L'Ibuprofène (**1**) est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) important dont l'activité est due essentiellement à l'énantiomère (+). Une méthode de synthèse récente à partir de la

(+)-menthone permet d'accéder efficacement à ce dernier de façon hautement *énantiosélective*. On se propose d'étudier cette méthode.



4.1. Donner la configuration absolue des centres chiraux de la (+)-menthone.

4.2. Dans la première étape, on fait réagir le (*E*)-propényllithium sur la (+)-menthone à -78 °C dans le THF.

4.2.1. Le (*E*)-propényllithium est préparé et utilisé *in situ* à -78 °C à partir du (*E*)-1-bromopropène et du *tert*-butyllithium dans le THF. Ecrire l'équation-bilan de la réaction.

4.2.2. Sachant que la plupart des additions nucléophiles sur le groupe carbonyle de la menthone se font en *anti* du groupe isopropyle, préciser le mécanisme réactionnel mis en jeu et donner la formule développée du composé **2**, de formule brute C₁₃H₂₄O obtenu après hydrolyse. Indiquer la configuration absolue de chaque centre chiral.

4.3. Le composé **2** est traité successivement par le *n*-butyllithium dans le THF à -78 °C puis par le chloroformiate de méthyle (ClCO₂Me). On obtient le carbonate **3** de formule brute C₁₅H₂₆O₃. Expliciter les réactions mises en jeu.

4.4. On prépare *in situ* l'organocuprate lithié [R₂CuLi] dérivé du 1-bromo-4-isobutylbenzène et le fait réagir sur le composé **3** dans le THF (-30 °C → 0 °C) [Nota. Groupe isobutyle = (CH₃)₂CHCH₂-].

4.4.1. On peut préparer le 1-bromo-4-isobutylbenzène *via* une réaction de Wittig à partir du 4-bromobenzaldéhyde. Expliciter la suite réactionnelle à mettre en oeuvre (*aucun mécanisme n'est demandé*).

4.4.2. Comment prépare-t-on habituellement les composés organocuprates lithiés ?

4.4.3. L'addition S_N2' du cuprate ainsi préparé sur la double liaison se fait préférentiellement en *anti* par rapport au groupe partant. D'autre part, la répulsion stérique exercée par le groupe isopropyle sur la partie terminale de l'alcène impose à ce substituant d'adopter une conformation à interactions minimales *via* une rotation autour de la liaison carbone-carbone reliant la partie alcène au cyclohexane (*Remarque*. Une représentation plane du cycle est suffisante pour apprécier les interactions en question). En tenant compte de ces éléments, donner la formule développée du composé **4** obtenu par addition du cuprate préparé ci-dessus en indiquant la configuration absolue du nouveau centre chiral ainsi créé.

4.5. L'ozonolyse de **4** dans l'acétone à -78 °C conduit aux composés **5** et **6**. Leur mélange dans l'acétone est directement oxydé par le réactif de Jones (CrO₃ dans un mélange eau-acide sulfurique). Le composé **5** conduit au (+)-Ibuprofène (**1**) avec 98% d'excès énantiomérique. Ecrire les équations-bilan conduisant à l'Ibuprofène (**1**) en indiquant la configuration absolue du centre chiral (*aucun mécanisme n'est demandé*).

4.6. Rappeler ce que signifie la notion d'excès énantiomérique ? Application au cas de **1**.

4.7. Pour déterminer l'excès énantiomérique du (+)-Ibuprofène (**1**) on a préparé son ester de *Mosher*. Pour cela, **1** a été traité par le tétrahydroaluminate (III) de lithium dans le THF à 0 °C. On a obtenu **7** dont on donnera la formule développée. Ce composé a été traité par un équivalent du chlorure de l'acide (S)-(-)-2-méthoxy-2-(trifluorométhyl)phénylacétique en présence de pyridine pour conduire à **8**. Ecrire les équations-bilan des réactions mises en jeu (*aucun mécanisme n'est demandé*) en indiquant les configurations absolues de **7** et **8**.

4.8. L'examen des spectres de RMN du proton et du fluor (^{19}F) de **8** permet de déterminer l'excès énantiomérique de **1**. Sur quelle possibilité technique offerte par la RMN cette détermination peut-elle s'appuyer ? Expliciter (on supposera que l'on dispose de l'autre énantiomère pour comparaison).

Nota. La RMN du fluor est très comparable à celle du proton mais avec une échelle des déplacements chimiques de l'ordre de 250 ppm. Le signal du groupe CF_3 est ici un singulet.