



Agrégation interne de sciences physiques
Corrigé du devoir de chimie organique

Corrigé
du devoir n°1

J. Leroy

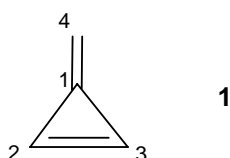
Correction Chimie Organique 1

■ 1. Méthode de Hückel. Etude du méthylèncyclopropène

Dans la théorie de Hückel, la détermination des niveaux d'énergie des orbitales moléculaires (OM) ainsi que le calcul des coefficients des orbitales atomiques (OA) passe par la résolution du *déterminant séculaire* dont la forme générale est la suivante:

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

On prend habituellement $H_{ii} = \alpha_i = \alpha$ (pour des atomes identiques) et $H_{ij} = \beta_{ij} = \beta$ (pour des atomes adjacents) et $H_{ij} = \beta_{ij} = 0$ (pour des atomes non adjacents). En appliquant les conditions de normalisation (lorsque $i = j$, $S_{ij} = 1$) et d'orthogonalité (pour $i \neq j$, $S_{ij} = 0$) on aboutit alors au déterminant séculaire ci-dessous pour le *méthylèncyclopropène* (**1**).



$$\begin{vmatrix} \alpha - E & \beta & \beta & \beta \\ \beta & \alpha - E & \beta & 0 \\ \beta & \beta & \alpha - E & 0 \\ \beta & 0 & 0 & \alpha - E \end{vmatrix} = 0$$

Ce déterminant est associé au système d'équations séculaires suivant:

$$\begin{aligned} (\alpha - E)c_1 + \beta c_2 + \beta c_3 + \beta c_4 &= 0 \\ \beta c_1 + (\alpha - E)c_2 + \beta c_3 &= 0 \\ \beta c_1 + \beta c_2 + (\alpha - E)c_3 &= 0 \\ \beta c_1 + (\alpha - E)c_4 &= 0 \end{aligned}$$

Le calcul des niveaux d'énergie π passe par la résolution du déterminant séculaire ci-dessus.

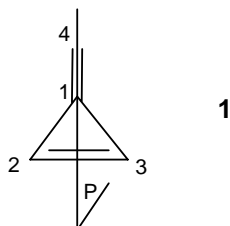
Après division par β et en posant $x = \frac{\alpha - E}{\beta}$ ($\beta < 0$), on obtient le nouveau déterminant:

$$\begin{vmatrix} x & 1 & 1 & 1 \\ 1 & x & 1 & 0 \\ 1 & 1 & x & 0 \\ 1 & 0 & 0 & x \end{vmatrix} = 0$$

associé au système d'équations séculaires (**S**):

$$\begin{aligned}xc_1 + c_2 + c_3 + c_4 &= 0 \\c_1 + xc_2 + c_3 &= 0 \\c_1 + c_2 + xc_3 &= 0 \\c_1 + xc_4 &= 0\end{aligned}$$

Le développement du déterminant séculaire ci-dessus conduit à un polynôme de degré 4. Or, la molécule présente un élément de symétrie qui est le plan perpendiculaire à celui du cycle passant par les atomes 1 et 4. Il est alors possible de simplifier ce déterminant en recherchant les orbitales symétriques et antisymétriques par rapport à ce plan. Le déterminant se simplifie alors en deux blocs.



⇒ *OM symétriques par rapport au plan*

On a $\begin{cases} c_2 = c_3 \\ c_1, c_4 \end{cases}$ ce qui conduit au nouveau système d'équations (**S'**) suivant:

$$\begin{aligned}xc_1 + (1+1)c_2 + c_4 &= 0 \\c_1 + (x+1)c_2 &= 0 \\c_1 + xc_4 &= 0\end{aligned}$$

On peut donc écrire le déterminant de ce nouveau système de trois équations séculaires:

$$\begin{vmatrix}x & 2 & 1 \\1 & x+1 & 0 \\1 & 0 & x\end{vmatrix} = 0$$

Après développement, on obtient l'équation du troisième degré suivante:

$$x^3 + x^2 - 3x - 1 = 0$$

Celle-ci peut-être résolue graphiquement ou à l'aide d'une calculatrice. La connaissance de l'une des racines ($x = -2,1700$ donnée dans l'énoncé) permet de factoriser le polynôme soit:

$$(x + 2,1700)(x^2 + 1,17x - 0,4611)$$

On a donc les racines suivantes:

$$\begin{aligned}x_1 &= -2,1700 \\x_2 &= -0,3111 \\x_4 &= 1,4812\end{aligned}$$

correspondant aux niveaux d'énergie:

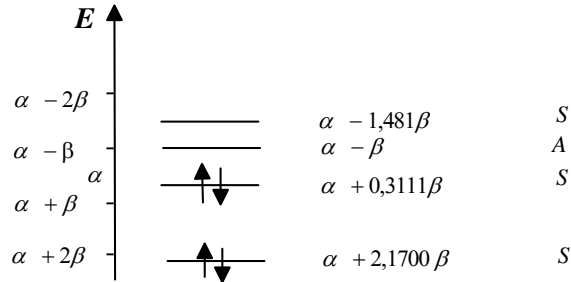
$$\begin{aligned}E_1 &= \alpha + 2,1700 \beta \\E_2 &= \alpha + 0,3111 \beta \\E_4 &= \alpha - 1,4812 \beta\end{aligned}$$

⇒ OM antisymétriques par rapport au plan

On a $\begin{cases} c_3 = -c_2 \\ c_1 = c_4 = 0 \end{cases}$. Le système initial des quatre équations séculaires se réduit à $xc_2 - c_2 = 0$

d'où $x_3 = 1$ et le niveau d'énergie associé est $E_3 = \alpha - \beta$.

On obtient le diagramme des niveaux d'énergie suivant (avec $\beta < 0$):



Calcul des coefficients

On se reporte au système d'équations (S') ci-dessus. De la dernière équation, on tire $c_4 = \frac{c_1}{x}$

et de la seconde:

$$c_2 = -\frac{c_1}{1+x}$$

En appliquant la condition de normalisation, $c_1^2 + c_2^2 + c_3^2 + c_4^2 = 1$, on aboutit à l'expression suivante:

$$c_1^2 + 2\left(-\frac{c_1}{1+x}\right)^2 + \left(\frac{c_1}{x}\right)^2 = 1$$

d'où l'on tire la valeur de c_1 en fonction des différentes valeurs de x . Cette formule générale ne s'applique pas au cas de l'orbitale antisymétrique ($x = 1,0000$) car $c_1 = 0$. Dans ce cas, on a:

$$c_2^2 + c_3^2 = 1 \text{ soit avec } c_2 = -c_3, \quad c_2 = \sqrt{\frac{1}{2}} = 0,7071$$

Les coefficients correspondant aux quatre OM sont regroupés dans le Tableau ci-dessous. On vérifie que $\sum_n c_n^2 = 1$ avec $n = 1$ à 4 (suivant les lignes) et que $\sum c^2 = 1$ (suivant les colonnes).

x	E	c ₁	c ₂	c ₃	c ₄
-2,1700	$\alpha + 2,1700\beta$	0,6116	0,5227	0,5227	0,2818
-0,3111	$\alpha + 0,3111\beta$	0,2536	-0,3681	-0,3681	0,8152
1,0000	$\alpha - \beta$	0,0000	0,7071	-0,7071	0,0000
1,4812	$\alpha - 1,4812\beta$	0,7482	-0,3015	-0,3015	-0,5051

Energie de résonance E_r = (énergie des électrons dans le système π conjugué) - (énergie des électrons dans la forme mésomère de poids statistique le plus élevé).

Energie des quatre électrons π dans le système conjugué: $2(\alpha + 2,1700\beta) + 2(\alpha + 0,3111\beta) = 4\alpha + 4,96\beta$. Si les doubles liaisons n'étaient pas délocalisées, l'énergie des électrons π serait celle de deux doubles liaisons éthyléniques simples soit $2(2\alpha + 2\beta)$.

L'énergie de résonance E_r (ou de délocalisation) du méthylèncyclopropène (**1**) est donc de 0,96 unités β .

1.2. La règle de Hückel indique que les polyènes cycliques conjugués présentent le caractère aromatique lorsque le nombre d'électrons π satisfait à la relation $4n + 2$ où n est un entier positif (ou zéro). Le méthylèncyclopropène (**1**) n'est donc pas aromatique malgré une énergie de résonance non nulle.

1.3. Pour le calcul des charges *partielles* on ne considère que les niveaux occupés, ici par deux électrons π chacun. D'après la formule $q_i = e \sum_j n_j c_{ij}^2$, on obtient les charges suivantes:

$$q_{\text{part}}(C_1) = e[2c_{11}^2 + 2c_{12}^2] = e[2(0,6116)^2 + 2(0,2536)^2] = 0,8766e$$

$$q_{\text{part}}(C_2) = e[2c_{21}^2 + 2c_{22}^2] = e[2(0,5227)^2 + 2(-0,3681)^2] = 0,8268e$$

$$q_{\text{part}}(C_3) = q_{\text{part}}(C_2) = 0,8268e$$

$$q_{\text{part}}(C_4) = e[2c_{41}^2 + 2c_{42}^2] = e[2(0,2818)^2 + 2(0,8152)^2] = 1,4878e$$

La charge *nette* sur un atome est égale à: charge nucléaire-charge partielle. Chacun des atomes donne un électron. D'où:

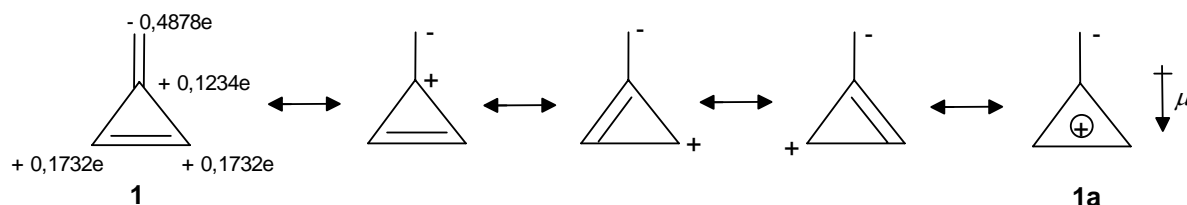
$$q_{\text{nette}}(C_1) = e(1 - 0,8766) = 0,1234e$$

$$q_{\text{nette}}(C_2) = q_{\text{nette}}(C_3) = e(1 - 0,8268) = 0,1732e$$

$$q_{\text{nette}}(C_4) = e(1 - 1,4878) = -0,4878e$$

On vérifie que $\sum q_{\text{nettes}} \approx 0$.

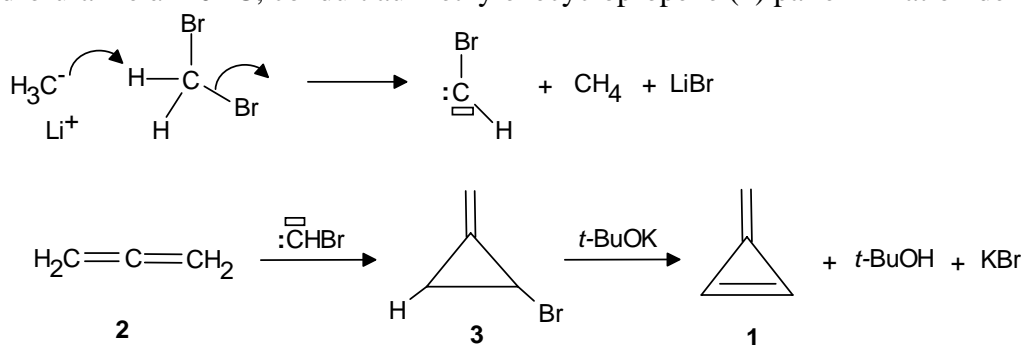
1.4. D'où la répartition des charges sur la molécule de méthylèncyclopropène, correspondant aux différentes formes résonantes polaires possibles, équivalentes à **1a** (et qui contribuent pour environ un cinquième à l'état fondamental de **1**). Le moment dipolaire μ (détermination expérimentale: 1,90 D) est donc dirigé du groupe méthylène vers le cycle.



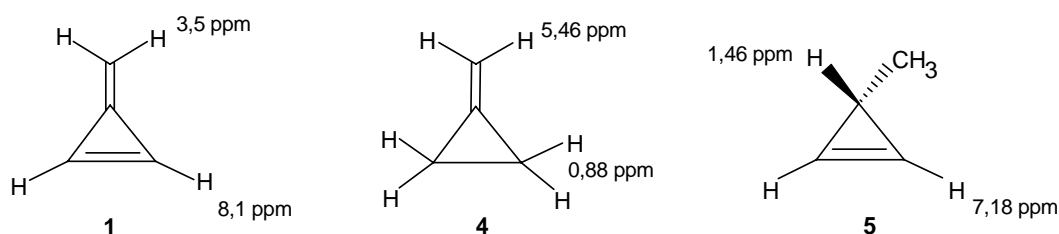
■ 2. Préparation et étude du méthylèncyclopropène

2.1. Le méthyllithium agit comme une base forte et conduit à une α -élimination de HBr. Il se forme le carbène CHBr présentant un doublet et une lacune électronique. Ce carbène s'additionne sur l'une des doubles liaisons de l'allène **2** pour conduire au bromocyclopropane

3. Le traitement de ce dernier par une base forte, le *tert*-butylate de potassium dans le tétrahydrofurane à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, conduit au méthylèncyclopropène (**1**) par élimination de HBr.



2.2. D'après le spectre RMN ^1H du méthylèncyclopropène, on trouve comme déplacements chimiques (δ) des triplets, environ 3,5 et 8,1 ppm. Les protons considérés étant de type vinylique ces déplacements chimiques sont anormaux si l'on compare avec ceux relevés pour le méthylèncyclopropane **4** et le méthylcyclopropène **5**.



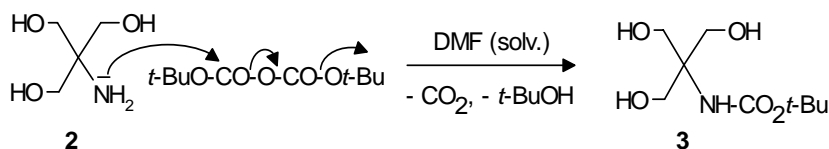
Dans **4**, les déplacements chimiques sont normaux pour des H cyclopropaniques et des H vinyliques. Dans **5**, les deux H vinyliques du cycle (tendu) sont déjà fortement déblindés. Dans **1**, les deux protons vinyliques sont déblindés de 1 ppm par rapport à ceux de **5**. Quant aux deux protons exocycliques, ils subissent un blindage d'environ 2 ppm par rapport à ceux de **4**. Ce résultat s'explique par la contribution significative à la structure électronique d'une forme dipolaire présentant une charge partielle négative sur le carbone méthylénique (blindage) et positive sur le cycle (déblindage) (voir Paragraphe 1.4).

Remarque. Les signaux observés pour **1** sont deux triplets apparents avec $J = 2,2\text{ Hz}$. Il est probable qu'il s'agit là d'un couplage entre un H exocyclique et un H cyclique avec $J_{\text{cis}} \approx J_{\text{trans}}$. En tout état de cause le spectre est plus compliqué qu'il n'y paraît.

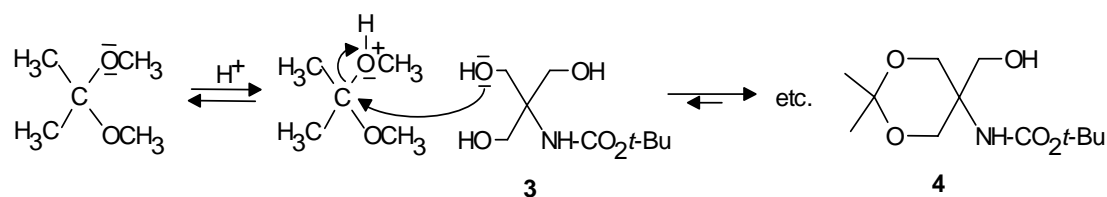
■ 3. Une synthèse efficace de l'agent immunosuppresseur FTY720

3.1.

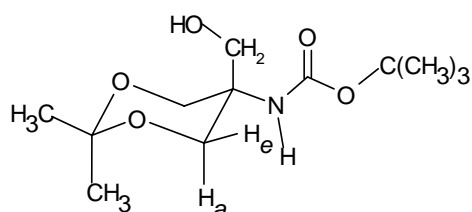
3.1.1. L'action du dicarbonate de di-*tert*-butyle sur **2** conduit à une mono-protection de la fonction amine primaire (une double protection est possible dans certaines conditions) conduisant à **3** ainsi qu'à du CO_2 et du *tert*-butanol (*t*-BuO $^-$ déprotone NH_2^+ . On opère parfois en présence de triéthylamine). On remarque que les groupes hydroxyle ne sont pas touchés, l'oxygène étant beaucoup moins basique que l'azote.



3.1.2. On réalise une transacétalisation à partir de l'acétal de l'acétone, l'acétalisation directe ne donnant pas toujours des rendements satisfaisants. On peut envisager une suite d'équilibres débutant de la façon suivante conduisant à l'acétonide **4**.

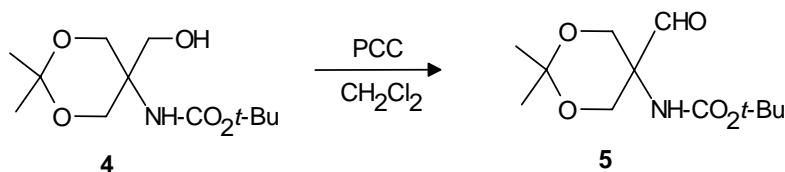


3.1.3. Le cycle 1,3-dioxane adoptant une conformation de type cyclohexane chaise, les substituants se trouvent en position axiale (*a*) ou équatoriale (*e*). On ne considère (pour simplifier) que l'un des deux conformères possibles, celui à groupe NHBoc (encombrant) en position équatoriale.



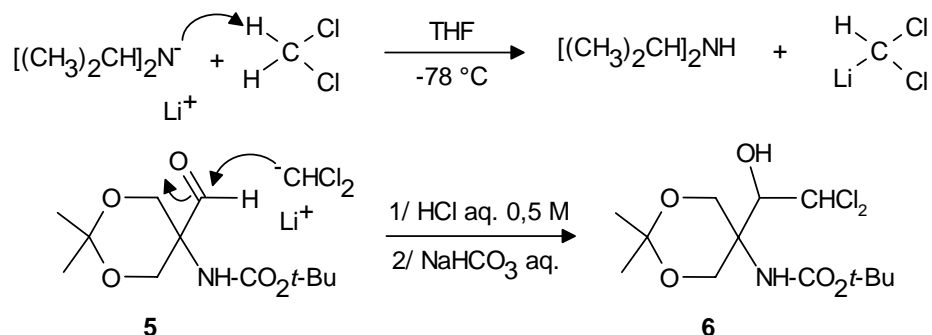
On remarque que les deux groupes méthyle portés par le cycle 1,3-dioxane ne sont pas équivalents, l'un étant axial et l'autre équatorial d'où deux déplacements chimiques légèrement différents (δ 1,44 et 1,46 ppm). De même pour les protons du cycle, H_a et H_e (δ 3,81 et 3,85 ppm) qui ne sont pas chimiquement équivalents. Ils sont anisochrones (déplacements chimiques différents) et donc couplés ($J = 12$ Hz). Pour ces protons, on a $\Delta\nu = (3,85 - 3,81) \times 500 = 20$ Hz. Soit $\Delta\nu/J = 1,66$. Cette partie de spectre est donc du second ordre. Pour que le spectre soit du premier ordre, il aurait fallu que $\Delta\nu \gg 7J$. L'une des conséquences est que les deux doublets présentent un "effet de toit". La discrimination entre NH et OH n'est pas évidente, leurs déplacements chimiques étant liés à l'existence de liaisons hydrogène et donc imprévisibles. De plus, aucun couplage n'apparaît pour le groupe $-\text{CH}_2\text{OH}$ du fait de l'échange chimique du proton hydroxyle. L'étape suivante (oxydation de l'alcool en aldéhyde) permet de repérer malgré tout le proton hydroxyle. L'interprétation du spectre est la suivante: δ 1,44 (s, 3H, CH_3), 1,46 [s, 12H, CH_3 et $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3,73 (s, 2H, CH_2OH), 3,81 [d, $J_{H_a H_e} = 12$ Hz, 2H, H_a ou H_e], 3,85 [d, $J = 12$ Hz, 2H, H_e ou H_a], 4,25 (br s, 1H, OH), 5,33 (s, 1H, NH).

3.2. On réalise par le chlorochromate de pyridinium (réactif de Corey) une oxydation "douce" de l'alcool primaire en aldéhyde. On obtient le composé **5** ($\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_5$) dont le spectre de RMN est très voisin de celui du composé **4**. Par contre le pic large à 4,25 ppm a disparu au profit d'un singulet d'aldéhyde à 9,64 ppm.

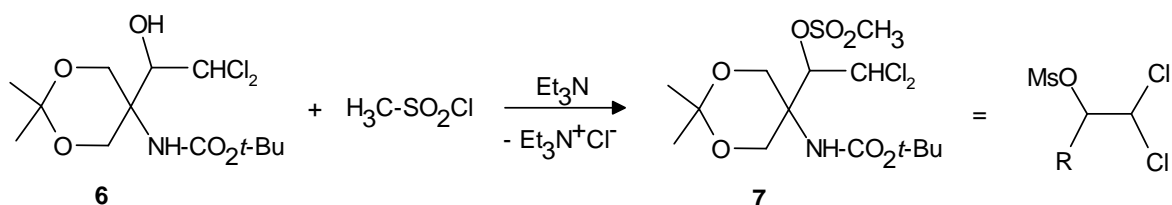


3.3.

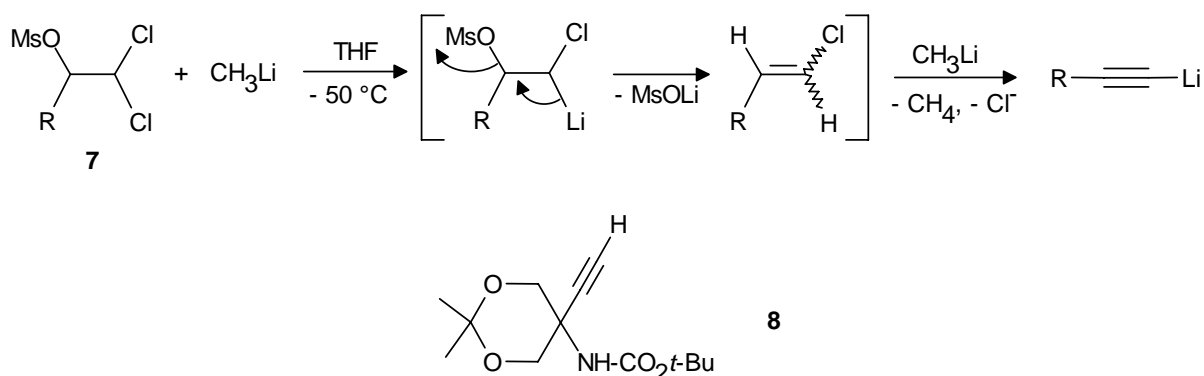
3.3.1. Le diisopropylamidure de lithium (LDA) est une base forte, très encombrée, utilisée habituellement lorsque l'on souhaite favoriser l'élimination E2 par rapport à la substitution S_N2. Dans le cas présent, il y a déprotonation et métallation du dichlorométhane. Le dichlorométhyllithium formé est suffisamment stable à -78 °C pour ne pas conduire au carbène par élimination de Cl⁻. On remarquera qu'il n'y pas échange halogène-lithium. L'aldéhyde **5** conduit après hydrolyse au dichloroalcool **6** (C₁₃H₂₂Cl₂NO₅).



3.3.2. Le traitement de **6** par le chlorure de méthanesulfonyle (MeSO₂Cl en abrégé MsCl. Ms = groupe mésyle = CH₃-SO₂-) en présence de triéthylamine conduit au mésylate **7**. La triéthylamine piège HCl formé.

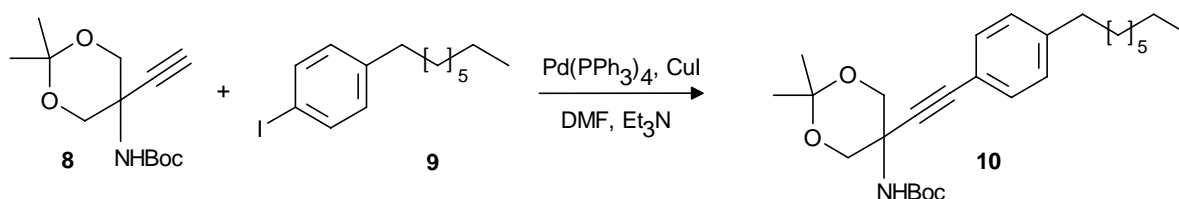


3.3.3. Au cours de la suite réactionnelle conduisant du mésylate à l'alcyne, il y a d'abord métallation par échange chlore-lithium puis élimination de méthanesulfonate de lithium qui conduit à un chloroalcène non isolé. Ce dernier conduit, par élimination de chlorure d'hydrogène par le méthyllithium, à un alcyne. Ce dernier est déprotoné par le méthyllithium en acétylure de lithium. Après hydrolyse acide (NH₄Cl aq.) on obtient finalement l'alcyne **8**.

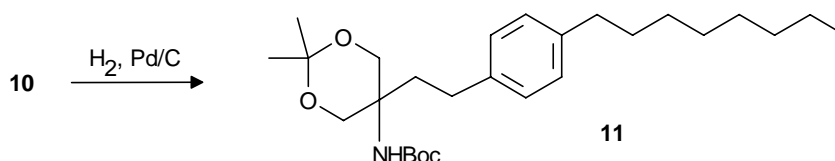


Cette méthode de conversion d'un aldéhyde en alcyne terminal est générale.

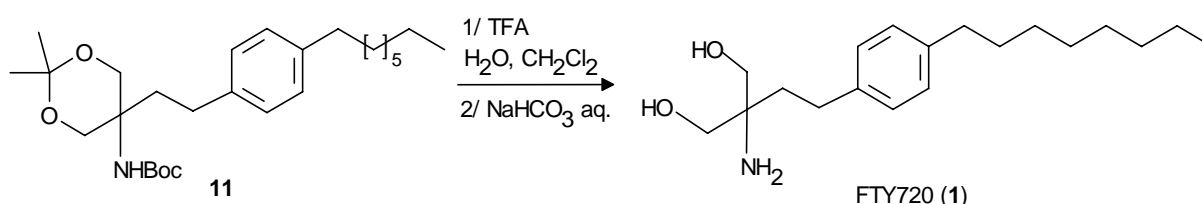
3.4. On réalise un couplage de "Sonogashira" (du nom de son inventeur) en présence de tétrakis(triphénylphosphine)palladium et d'iodure de cuivre (I). Ce type de couplage s'applique également aux halogénures vinyliques.



3.5. L'hydrogénation catalytique (dihydrogène, Pd/C) du composé **10** conduit à la réduction totale de la triple liaison. On obtient le composé **11** de formule brute $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{NO}_4$.

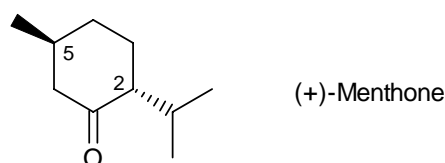


3.6. L'acide trifluoroacétique (TFA) dans le mélange eau-dichlorométhane permet de déprotéger simultanément le diol-1,3 par clivage du groupe isopropylidène (ou acétonide) ainsi que l'amine primaire par clivage du groupe *tert*-butoxycarbonyle (Boc). Après passage en milieu basique (NaHCO_3 aq.) on obtient l'agent FTY720 (**1**) de formule brute $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{NO}_2$.



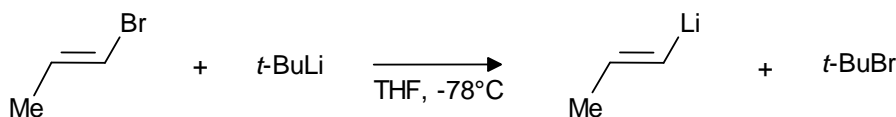
■ 4. Synthèse énantiosélective de l'Ibuprofène

4.1. La configuration absolue des centres chiraux de la (+)-menthone est $2R, 5S$.

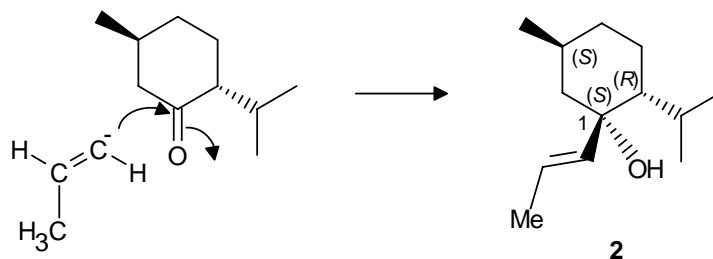


4.2.

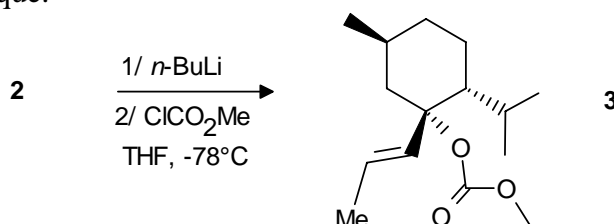
4.2.1. Le (*E*)-propényllithium est préparé et utilisé à basse température (-78°C) par échange halogène-métal entre le (*E*)-1-bromopropène et un organolithien comme le *tert*-butyllithium. Le "moteur" de la réaction est la plus grande stabilité des carbanions sp^2 par rapport à sp^3 . Il y a rétention de configuration.



4.2.2. Le (*E*)-propényllithium s'additionne sur le groupe carbonyle en *anti* du groupe isopropyle pour conduire, après hydrolyse acide à l'alcool tertiaire **2** de configuration absolue (1*S*, 2*R*, 5*S*).

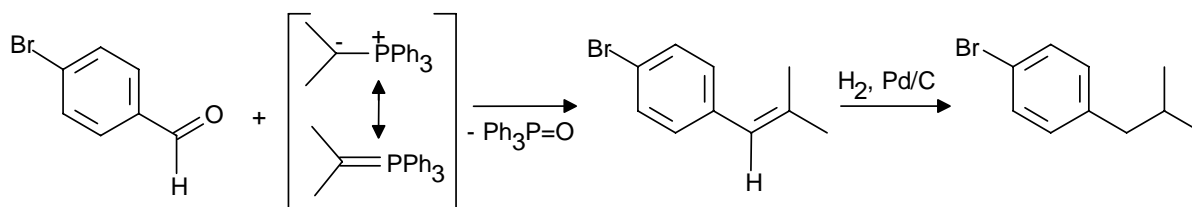


4.3. La réaction du *n*-butyllithium avec le composé **2** permet de préparer l'alcoolate correspondant. Le chloroformate de méthyle conduit au carbonate **3** de formule brute C₁₅H₂₆O₃ par un mécanisme classique d'addition (de RO⁻)-élimination (de Cl⁻) *via* un intermédiaire tétraédrique.

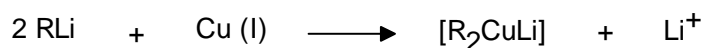


4.4.

4.4.1. Le 1-bromo-4-isobutylbenzène peut être préparé *via* une réaction de Wittig entre le 4-bromobenzaldéhyde et l'ylure dérivé de l'iodure d'isopropyltriphénylphosphonium (ou le bromure). L'alcène obtenu est réduit par le dihydrogène en présence d'un catalyseur (Pd/C).



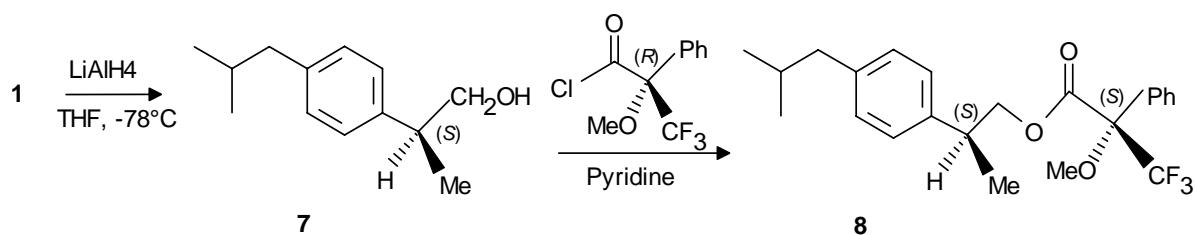
4.4.2. Les composés organocuprates lithiés sont généralement préparés *in situ* par addition de deux équivalents de réactif alkyl ou aryllithium sur un équivalent de sel de cuivre (I) tel CuI, CuCN ou CuBr. Ces cuprates permettent notamment de réaliser une addition conjuguée dite 1,4 d'un groupe alkyle ou aryle sur une double liaison conjuguée, ou comme c'est le cas ici, une addition avec déplacement d'un groupe situé en position allylique (S_N2'). En partant de RLi (ou ArLi):



4.4.3. Comme le souligne l'énoncé, l'approche du cuprate sur la double liaison est conditionnée par deux facteurs stériques. D'une part une situation *anti* par rapport au groupe partant, d'autre part un éloignement de la partie terminale de la chaîne insaturée par rapport au groupe isopropyle *via* une rotation C-C. On doit donc raisonner sur la conformation **3** (A) plutôt que **3** (B). Le carbanion Ar⁻ [Ar = 4-(isobutyl)phényl] arrivant au-dessus du plan de la double liaison (et de la feuille), on obtient le diastéréoisomère **4** dont le nouveau centre chiral

avec $[\alpha] = \frac{\alpha}{lc}$ où α est la rotation observée, l la longueur de la cuve en dm et c la concentration en g.mL^{-1} . $[\alpha]_{\text{obs}}$ et $[\alpha]_{\text{max}}$ doivent être déterminés dans les mêmes conditions. $[\alpha]_{\text{max}}$ se rapporte à un énantiomère pur ou supposé tel.

4.7. La réduction de l'Ibuprofène (**1**) par le tétrahydroaluminat (III) de lithium (LiAlH_4) conduit à l'alcool primaire correspondant. Par réaction avec le chlorure de l'acide (*S*)-(-)-2-méthoxy-2-(trifluorométhyl)phénylacétique en présence de pyridine, on obtient l'ester **8**.



4.8. Les deux centres chiraux de l'ester **8** sont de configuration *S*. L'autre énantiomère de l'Ibuprofène conduit au diastéréoisomère (*R*, *S*). Le mélange, examiné par RMN ^1H et (ou) ^{19}F permet de les distinguer et de les doser. En effet, l'intégration relative de signaux sélectionnés (pour leur bonne séparation et leur simplicité), comme par exemple ceux du groupe méthyle de MeO (singulet) en RMN ^1H et (ou) ceux du groupe trifluorométhyle en RMN du fluor (singulet) permet de remonter à l'excès énantiomérique de l'Ibuprofène qui est de 98% c'est à dire que le produit est contaminé par (seulement) 1% de son énantiomère.