

CORRIGÉ DE LA COMPOSITION 2017 DE CHIMIE DE L'AGRÉGATION DE PHYSIQUE-CHIMIE OPTION CHIMIE

Ce corrigé est proposé par Vincent WIECZNY. Si vous voyez des erreurs, envoyez un mail à agregationchimie#free.fr avec un @ à la place du #. J'essaierai de les corriger le plus vite possible. Pour contacter l'auteur, vous pouvez envoyer un mail à vincent.wieczny#gmail.com (avec un @ à la place du #).

Cette correction est mise à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 non transposé.

Composés à symétrie C_2 et réactions énantiosélectives

1 Questions préliminaires

- Le (2*R*, 3*R*)-tartrate de diéthyle est qualifié de *ligand à symétrie C_2* dans la mesure où il présente d'une part deux sites de complexation (bases au sens de LEWIS), représentés en gris sur la figure, et d'autre part un axe de symétrie C_2 , représenté en orange, qui laisse invariante la molécule par rotation de π autour de cet axe : la présence de cette opération de symétrie en fait une molécule à symétrie dite C_2 .

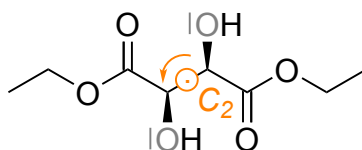


FIGURE 1 – Propriétés structurales du (2*R*, 3*R*)-tartrate de diéthyle.

- La composition finale d'un système chimique sous contrôle thermodynamique n'est régie que par la stabilité des produits, c'est-à-dire leur énergie relative, et non par le chemin réactionnel y menant - qu'il soit modifié ou non par la présence d'un catalyseur E.

Si deux produits C et D peuvent être obtenu, la composition relative du système est donnée par

$$\frac{[C]}{[D]} = \exp\left(-\frac{\Delta G^m}{RT}\right) \quad \text{avec} \quad \Delta G^m = G_C^m - G_D^m$$

où G_i^m désigne l'enthalpie libre molaire de l'espèce i .

Dans le cas présent, les deux produits C et ent-C sont énantiomères donc de même enthalpie libre molaire, si bien qu'ils sont nécessairement obtenus en quantité équivalente : le système final est donc **racémique**.

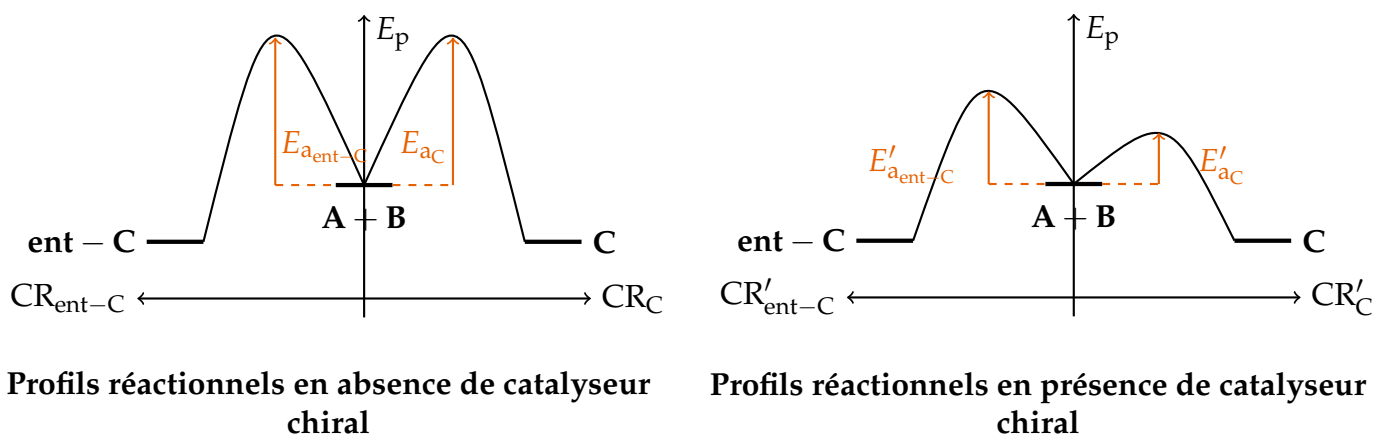
- Pour décrire l'origine de la composition finale différente selon la présence ou non d'un catalyseur chiral, on se propose de raisonner sur la représentation graphique des profils réactionnels. Par souci de simplification, on ne considèrera uniquement des actes élémentaires, ce qui peut être

difficile à admettre compte tenu du fait que la nature du mécanisme est susceptible de varier par ajout d'un catalyseur.

Dans le cas de la formation potentielle de deux produits **C** et **D** sous contrôle cinétique, la proportion relative des produits n'est régie que par la stabilité comparée des complexes activés, c'est-à-dire par l'énergie d'activation de chaque acte élémentaire selon

$$\frac{[C]}{[D]} = \exp\left(-\frac{\Delta E_a}{RT}\right) \quad \text{avec} \quad \Delta E_a = E_{aC} - E_{aD}$$

où E_{ai} désigne l'énergie d'activation associée au profil réactionnel menant à l'espèce i .



Pour ce qui est de l'absence de catalyseur chiral, que le système **A + B** évolue vers l'un ou l'autre énantiomère, il n'est pas possible de discriminer un chemin réactionnel d'un point de vue énergétique. S'ils ne sont pas identiques en termes de coordonnée de réaction, ils sont symétriques d'un point de vue énergétique puisque chaque géométrie est énantiomère de la géométrie équivalente sur l'autre profil. En particulier, les deux complexes activés - menant respectivement à **C** et à **ent-C** - sont énantiomères l'un de l'autre si bien que $E_{aC} = E_{a_{ent-C}}$. De fait, sous contrôle cinétique, les quantités de **C** et **ent-C** sont à tout instant égales si bien qu'un mélange racémique est obtenu.

Dès lors qu'un catalyseur chiral est présent dans le milieu, il peut interagir avec les espèces réactives : en particulier, les complexes activés menant à **C** et **ent-C** sont désormais diastéréoisomères l'un de l'autre, puisqu'intégrant une structure catalytique présente sous une unique forme énantiopure. De fait, leurs énergies sont différentes si bien que $E'_{aC} \neq E'_{a_{ent-C}}$: cette discrimination des profils réactionnels est à l'origine de l'obtention préférentielle d'un des énantiomères attendus, rendant la réaction potentiellement énantiosélective.

On remarquera la distinction entre chaque coordonnée réactionnelle - notée CR -, qui dépend de la nature du produit formé ainsi que de la présence d'un éventuel catalyseur.

- Le point commun à ces trois méthodes de détermination d'un excès énantiomérique repose sur leur **caractère non destructif**.
- Pour discuter des avantages et des limites des différentes méthodes de détermination d'un excès énantiomérique, on dresse un tableau comparatif.

Méthodes	Avantages	Limites
mesure du pouvoir rotatoire de l'échantillon	<ul style="list-style-type: none"> • facile à mettre en oeuvre • peu coûteux • suivi cinétique 	<ul style="list-style-type: none"> • connaissance nécessaire du pouvoir rotatoire spécifique
analyse par chromatographie sur phase stationnaire chirale	<ul style="list-style-type: none"> • séparation des énantiomères • connaissance non nécessaire du pouvoir rotatoire spécifique 	<ul style="list-style-type: none"> • faible adaptabilité des phases stationnaires chirales • coût des phases stationnaires chirales
analyse par RMN après traitement par un agent chiral énantiomériquement pur	<ul style="list-style-type: none"> • connaissance non nécessaire du pouvoir rotatoire spécifique • suivi cinétique 	<ul style="list-style-type: none"> • faible adaptabilité des agents chiraux énantiomériquement purs • coût des agents chiraux contenant souvent des lanthanides

TABLE 1 – Avantages et limites de différentes méthodes de détermination d'un excès énantiomérique.

2 Composés à symétrie C_2 dans des réactions de DIELS-ALDER

2.1 Préparation du cyclopentadiène

6. On considère l'équilibre de dimérisation du cyclopentadiène en dicyclopentadiène par réaction de DIELS-ADLER. Expérimentalement, la dimérisation est observée à température ambiante. Pour obtenir du cyclopentadiène, on porte à reflux du dicyclopentadiène commercial pour déplacer l'équilibre dans le sens inverse et ainsi distillé le cyclopentadiène. On se propose de justifier un tel résultat d'un point de vue thermodynamique en étudiant l'équilibre suivant de constante d'équilibre K°

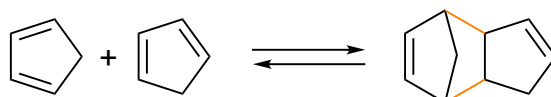


FIGURE 2 – Réaction de dimérisation du cyclopentadiène.

On pose $\Delta_r H^\circ$ l'enthalpie standard de la réaction de dimérisation, que l'on va estimer à partir des enthalpies de dissociation des liaisons C-C, notée $\Delta_{\text{diss}} H^\circ(\text{C} - \text{C})$, et C=C, notée $\Delta_{\text{diss}} H^\circ(\text{C} = \text{C})$.

Au cours de la dimérisation, formellement,

- trois liaisons doubles C=C deviennent des liaisons simples C-C ;
- une liaison simple C-C devient une liaison double C=C ;
- deux liaisons simples C-C sont créées.

soit, au total, la dissociation de deux liaisons doubles C=C et la formation de quatre liaisons simples C-C.

$$\Delta_r H^\circ = 2 \Delta_{\text{diss}} H^\circ(\text{C} = \text{C}) - 4 \Delta_{\text{diss}} H^\circ(\text{C} - \text{C}) \approx -1,4 \cdot 10^2 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$$

Or, d'après la relation de VAN'T HOFF,

$$\frac{d \ln K^\circ}{dT} = \frac{\Delta_r H^\circ}{RT^2} < 0 \quad \text{car} \quad \Delta_r H^\circ < 0$$

$K^\circ(T)$ est donc une fonction décroissante de la température, ce qui signifie que l'équilibre est déplacé vers la formation de cyclopentadiène à haute température, justifiant ainsi la distillation.

2.2 Réaction de DIELS-ALDER en série racémique

7. On se propose de repérer par une astérisque * les différentes sources de stéréoisomérie de configuration sur le composé 2.

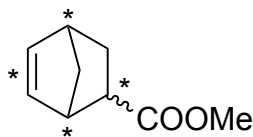


FIGURE 3 – Aspects stéréochimiques du composé 2.

Le composé 2 présente :

- une double liaison C=C dont la configuration est bloquée du fait de la structure cyclique ;
- trois centres stéréogènes dont deux sont liés du fait de la structure cyclique.

On dénombre donc $2 \times 2 = 4$ **stéréoisomères** potentiels pour le composé 2.

8. Les conformations *s-cis* et *s-trans* du propénoate de méthyle sont représentées ci-après.

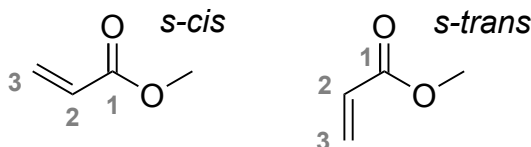


FIGURE 4 – Conformations *s-cis* et *s-trans* du propénoate de méthyle.

9. Pour déterminer la nature *Re* ou *Si* de la face prochirale associée à la liaison double C=C du propénoate de méthyle, on classe les substituants de la double liaison selon les règles de CAHN, INGOLD et PRELOG en attribuant la position prioritaire au carbone identiquement substitué. La face par laquelle la rotation s'effectue dans le sens horaire est dite *Re* tandis que la face par laquelle la rotation s'effectue dans le sens antihoraire est dite *Si*.

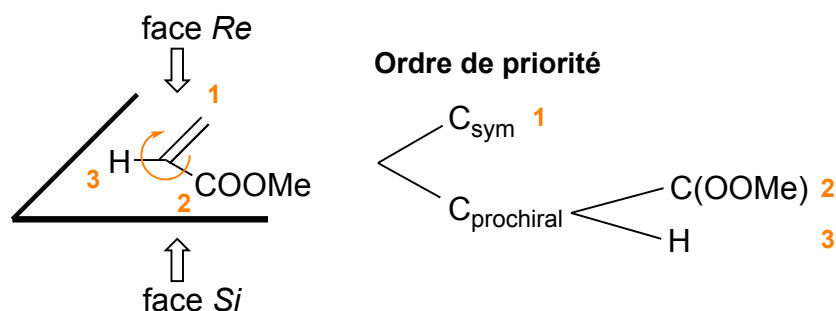


FIGURE 5 – Prochiralité du carbone éthylénique du propénoate de méthyle.

10. On suppose que la réaction est sous contrôle cinétique, plus particulièrement sous contrôle frontalier, c'est-à-dire que la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la réaction sont régies par l'interaction HO/BV prépondérante entre le cyclopentadiène et le propénoate de méthyle.

Pour déterminer l'interaction prépondérante d'un point de vue énergétique, on compare les énergies de orbitales frontalières des deux réactions, l'écart énergétique le plus faible dictant la réaction prépondérante. On définit les écarts énergétiques ΔE_1 et ΔE_2 sur la figure ci-après : comme

$\Delta E_1 \approx 9,1 \text{ eV} < \Delta E_2 \approx 11,6 \text{ eV}$, le cyclopentadiène réagira en tant que diène par sa HO et le propénoate de méthyle par sa BV en tant que diénophile.

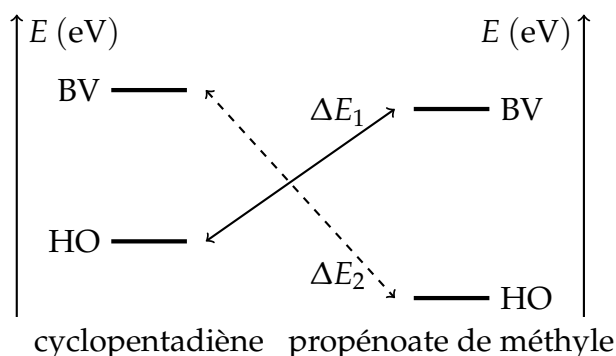


FIGURE 6 – Interactions HO/BV entre le cyclopentadiène et le propénoate de méthyle.

La régiosélectivité se justifie par le modèle d'approche planaire ainsi que par la détermination de l'interaction prépondérante du point de vue du recouvrement orbitalaire : le cyclopentadiène étant symétrique, il ne fait aucun doute sur le fait que tous les produits sont des stéréoisomères de la molécule 2.



FIGURE 7 – Régiosélectivité de la réaction de DIELS-ALDER.

11. Les réactifs - tout comme le milieu réactionnel - sont achiraux de sorte que les produits obtenus, bien que chiraux, sont nécessairement présents en tant que mélange racémique. Pour justifier ce résultat, on raisonnera sur l'étude des différents états de transition menant aux quatre stéréoisomères potentiels dont on précise les relations stéréochimiques.

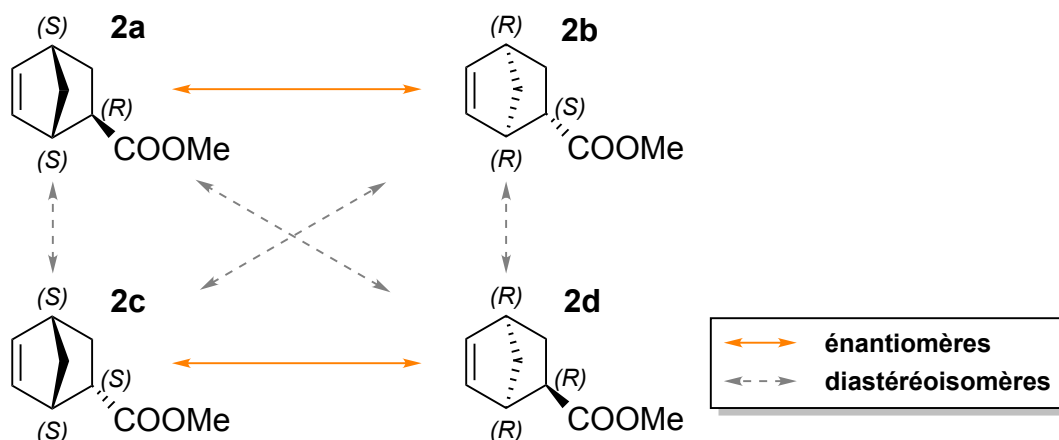


FIGURE 8 – Relations stéréochimiques entre les quatre stéréoisomères du composé 2.

On se propose d'étudier les états de transition menant aux produits, notés 2a, 2b, 2c et 2d. L'approche la plus favorisée est l'approche *endo*, permettant l'établissement d'interactions orbitales

secondaires entre le diène et le diénophile : les produits obtenus **2c** et **2d** sont ainsi favorisés au détriment des produits **2a** et **2b** issus de l'approche *exo*.

L'étude des états de transition dits *endo* montre qu'ils sont images l'un de l'autre par un miroir plan : il s'agit donc d'états de transition énantiomères dont de même énergie qui aboutissent à la formation de deux produits énantiomères. Cette relation d'énantiométrie au niveau des états de transition permet d'assurer le fait que les énergies d'activation de l'acte élémentaire menant respectivement à **2c** et **2d** sont égales, de sorte que les proportions de **2c** et **2d** soient à tout instant identiques, compte tenu des questions préliminaires : le mélange **2c+2d** est racémique.

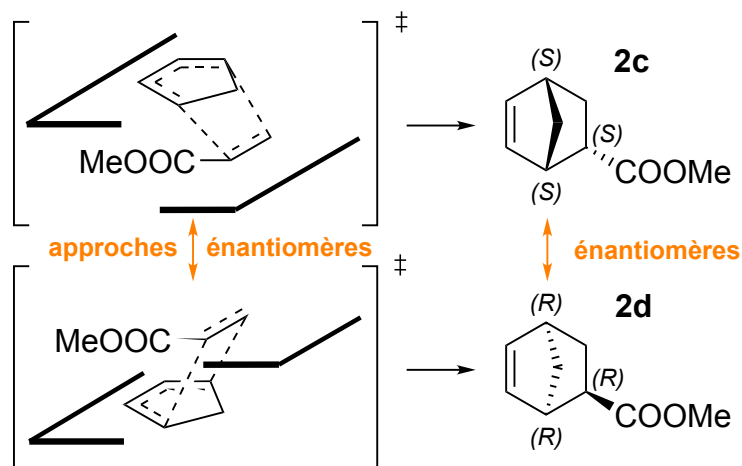


FIGURE 9 – Approches *endo* menant aux produits **2c** et **2d**

Un raisonnement équivalent peut être réitéré pour les états de transition menant à **2a** et **2b** : le mélange **2a** et **2b** est également racémique.

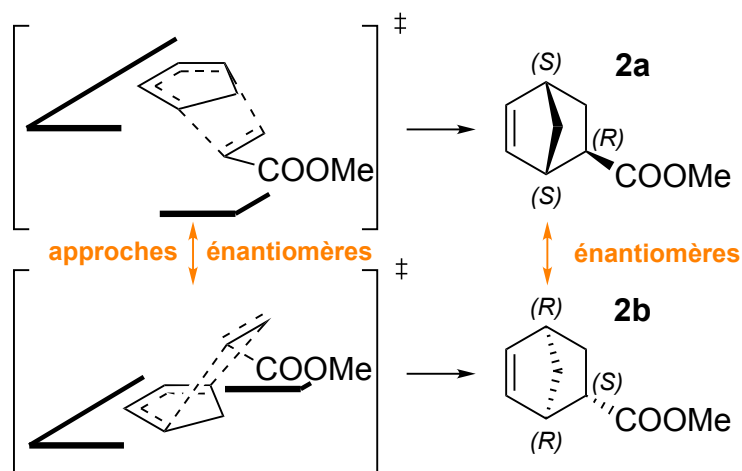


FIGURE 10 – Approches *exo* menant aux produits **2a** et **2b**

Finalement, deux mélanges racémiques sont issus de cette réaction de DIELS-ALDER avec le mélange **2c+2d** prépondérant devant le mélange **2a+2b**.

2.3 Réaction de DIELS-ALDER énantiosélective

2.3.1 Préparation de l'imide **3**

12. Les différentes structures obtenues après ajout d'un réactif sont données ci-après.

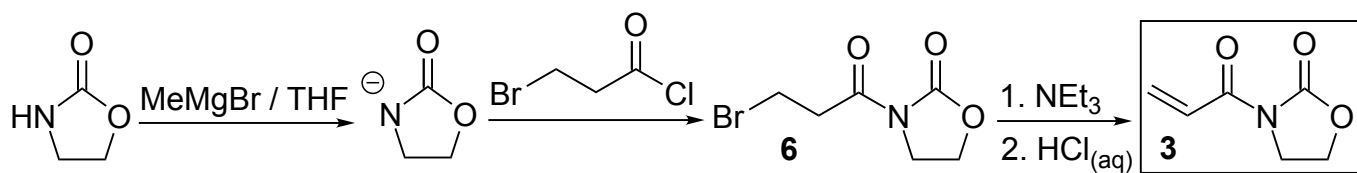


FIGURE 11 – Structures intermédiaires menant au composé **3**.

Les étapes mécanistiques mises en jeu sont décrites ci-après.

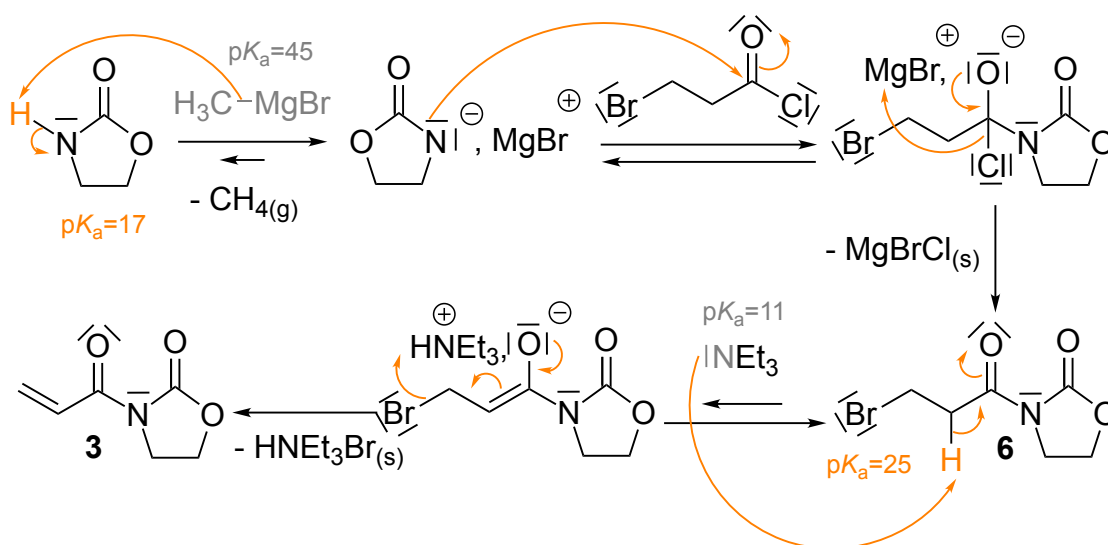


FIGURE 12 – Mécanismes réactionnels menant au composé **3**.

L'organomagnésien joue le rôle de base et, étant en quantité stoechiométrique, il déprotone l'oxazolidinone au niveau de l'hydrogène le plus acide, c'est-à-dire au niveau de l'amide : la réaction, bien qu'équilibrée, est quasi quantitative compte tenu de la différence de pK_a .

La base formée devient alors nucléophile, c'est pourquoi on lui oppose un chlorure d'acyle dont l'atome de carbone du dérivé carbonyle présente une électrophilie plus marquée que l'atome de carbone en α de l'atome de brome, justifiant ainsi la chimiosélectivité observée. Remarquons que la précipitation du sel mixte de bromure et chlorure de magnésium déplace l'équilibre en faveur du produit **6**.

L'hydrogène en α de l'amide est particulièrement labile, si bien qu'en présence de triéthylamine, une faible portion de l'amide est déprotonnée du fait de l'écart de pK_a . Ce déprotonation constitue la première étape d'une élimination monomoléculaire dite $E1_{CB}$, qui se poursuit par l'élimination d'un ion bromure : l'ion bromure s'associe alors à l'ion triéthylammonium pour précipiter dans le milieu réactionnel déplaçant alors l'équilibre réactionnel en faveur de la formation du composé **3**.

13. La première étape permet de fonctionnaliser partiellement l'oxazolidinone, dans la mesure où la double liaison n'est mise en place que par après. Cette fonctionnalisation n'aurait pas pu envisager en une unique étape via le recours au chlorure de propénoyle, du fait du caractère électrophile

de l'atome de carbone en position en β : il y aurait alors eu le risque d'une compétition entre une addition 1,2 et 1,4 à l'origine d'une baisse de rendement et d'une nécessaire séparation des produits.

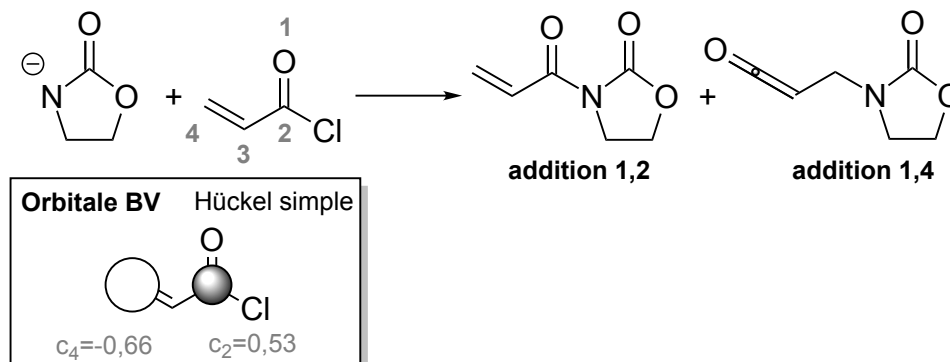


FIGURE 13 – Produits d'addition 1,2 et 1,4 avec recours au chlorure de propénoyle. L'encart représente l'allure partielle de l'orbitale basse vacante du chlorure de propénoyle obtenu par méthode de HÜCKEL simple.

Envisager le recours au chlorure de propénoyle ainsi que ses limites vient de la lecture de la question suivante. De plus, si le fait que l'addition en 1,4 soit prépondérante sous contrôle frontalier ne peut pas être prévisible en absence d'outils de modélisation, son faisabilité pouvait être évoquée au regard de la réactivité des α -énones.

14. Compte tenu des propriétés basiques du butyllithium et de son utilisation courante pour l'activation de polymérisations anioniques, une telle polymérisation peut être envisagée.

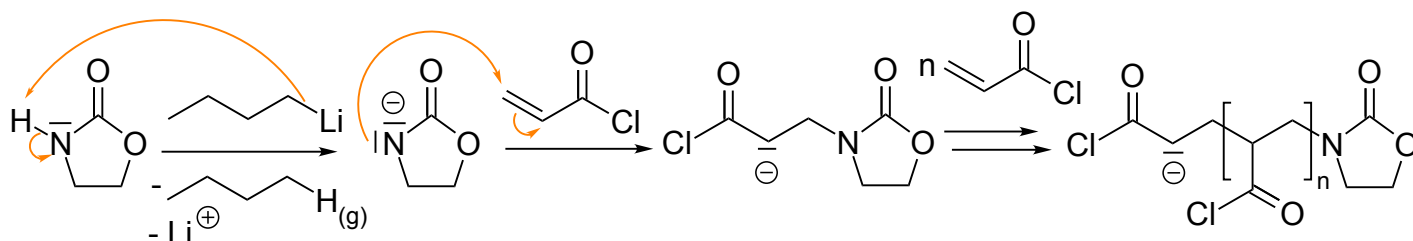


FIGURE 14 – Polymérisation anionique du chlorure de propénoyle. Le centre actif est représenté en orange.

Le butyllithium sert d'amorceur en déprotonant l'amide, dont l'atome d'azote joue le rôle de centre actif. Ce centre actif se propage par additions successives sur la double liaison, particulièrement électrophile du fait de l'effet attracteur du dérivé carbonyle. Le maintien du centre actif est caractéristique de la polymérisation anionique : on parle de polymérisation vivante dans la mesure où elle se poursuit tant que tout le monomère n'a pas été consommé.

2.3.2 Synthèse du catalyseur à symétrie C_2 , à base de cuivre (II)

15. La notation $\alpha_D^{25} = 113,2 \text{ deg}$ ($c = 1,22$, dichlorométhane) précise que cette mesure du pouvoir rotatoire a été effectuée à $25 \text{ }^\circ\text{C}$ à une longueur d'onde correspondant à la raie D de l'atome de sodium avec une solution de composé **1** dans le dichlorométhane à une concentration massique $c = 1,22 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$.

16. L'analyse du spectre RMN du proton du composé **1** est résumée dans le tableau ci-après selon la désignation suivante :

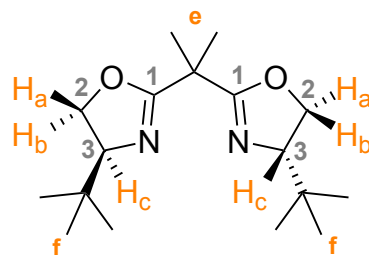


FIGURE 15 – Désignation des groupes de protons équivalents (en orange) et de quelques groupes d'atomes de carbone équivalents (en gris) du composé **1**.

À l'image du sujet, le composé **1** présente un axe de symétrie C_2 ce qui permet de regrouper certains protons au sein d'un groupe de protons équivalents dans la mesure où l'on passe de l'un à l'autre par rotation C_2 .

δ (ppm)	Multiplicité	Intégration	Attribution	Couplage
0,87	singulet	18 H	H_f	-
1,51	singulet	6 H	H_e	-
3,85	doulet de doulet	2 H	H_c	H_a ($J=10,1$ Hz) et H_b ($J=7,0$ Hz)
4,11	doulet de doulet	2 H	H_b	H_c ($J=7,0$ Hz) et H_a ($J=8,7$ Hz)
4,15	doulet de doulet	2 H	H_a	H_c ($J=10,1$ Hz) et H_b ($J=8,7$ Hz)

TABLE 2 – Analyse du spectre RMN du proton du composé **1**.

Les deux singulets sont attribués via l'intégration. Pour distinguer H_c de H_a et H_b , il peut être intéressant de remarquer que, bien que H_a et H_b ne soient pas équivalents, leurs environnements chimiques sont proches ce qui laisse supposer que leur déplacements chimiques aussi : ainsi H_c correspond nécessaire au doublet de doublet de déplacement chimique $\delta = 3,85$ ppm. Les déplacements chimiques associés à H_a et H_b seront déterminés en raisonnant sur les constantes de couplage ${}^3J_{HH}$.

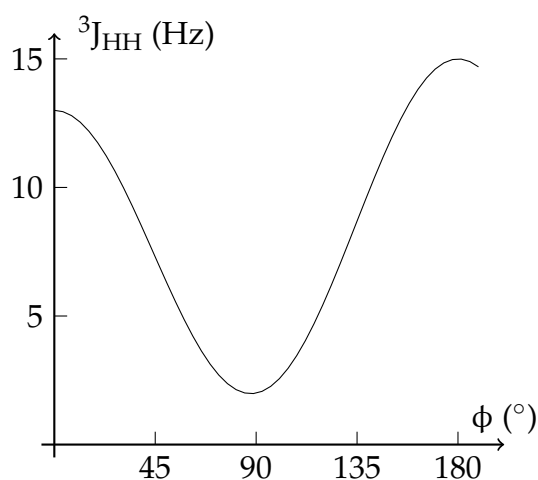


FIGURE 16 – Constante de couplage ${}^3J_{HH}$ en fonction de l'angle ϕ H-C-C-H et relation de KARPLUS.

S'il est facile d'interpréter ces constantes dans le cas de liaisons éthyléniques, dans le cas des liaisons simples on fait généralement appel à la relation de KARPLUS qui traduit l'évolution de la constante de couplage ${}^3J_{\text{HH}}$ en fonction de l'angle H-C-C-H. Une représentation graphique est proposée ci-avant. Si retenir les valeurs et l'allure précise de cette courbe est inutile, il convient néanmoins de se souvenir que les maxima locaux sont atteints à 0° et 180° (avec le maximum global à 180°) et que le minimum correspond à un angle de 90° . Raisonons sur les couplages des protons H_c avec H_a et H_b : la seule allure de la courbe de KARPLUS permet d'établir que ${}^3J_{\text{H}_a\text{H}_c} > {}^3J_{\text{H}_b\text{H}_c}$, ce qui permet d'attribuer les couplages des protons H_c . L'attribution des deux derniers massifs pour H_a et H_b se déduit des constantes de couplage communes avec celles du massif associé aux protons H_c .

17. L'analyse du spectre RMN ${}^{13}\text{C}$ du composé **1** est résumée dans le tableau ci-après selon la désignation établie plus haut :

δ (ppm)	Attribution	Justification
168,6	C_1	sp^2 très déblindé
71,4	C_2	sp^3 proche d'un atome électronégatif (oxygène) : $\chi(\text{O}) > \chi(\text{N})$
68,9	C_3	sp^3 proche d'un atome électronégatif (azote) : $\chi(\text{N}) < \chi(\text{O})$

TABLE 3 – Analyse du spectre RMN ${}^{13}\text{C}$ du composé **1**.

18. Le composé **7** admet pour structure semi-développée :

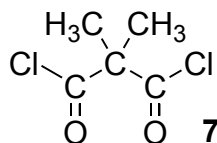


FIGURE 17 – Structure semi-développée du composé **7**.

19. L'équation de la réaction modélisant la transformation de l'acide 2,2-diméthylpropanedioïque en un composé **7** s'écrit :

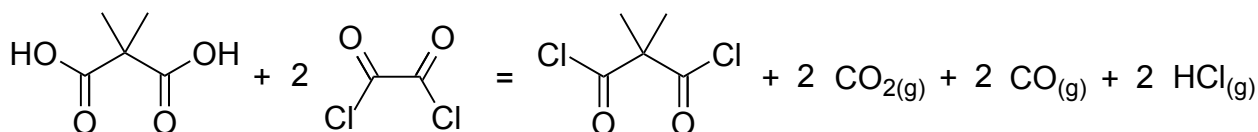


FIGURE 18 – Équation bilan de la formation de **7** à partir de l'acide 2,2-diméthylpropanedioïque.

Le dégagement gazeux correspond à la production du dioxyde de carbone $\text{CO}_{2(\text{g})}$, de monoxyde de carbone $\text{CO}_{(\text{g})}$ et de chlorure d'hydrogène $\text{HCl}_{(\text{g})}$.

20. Le cycle complet, comprenant les espèces initialement non identifiées, est représenté ci-après :

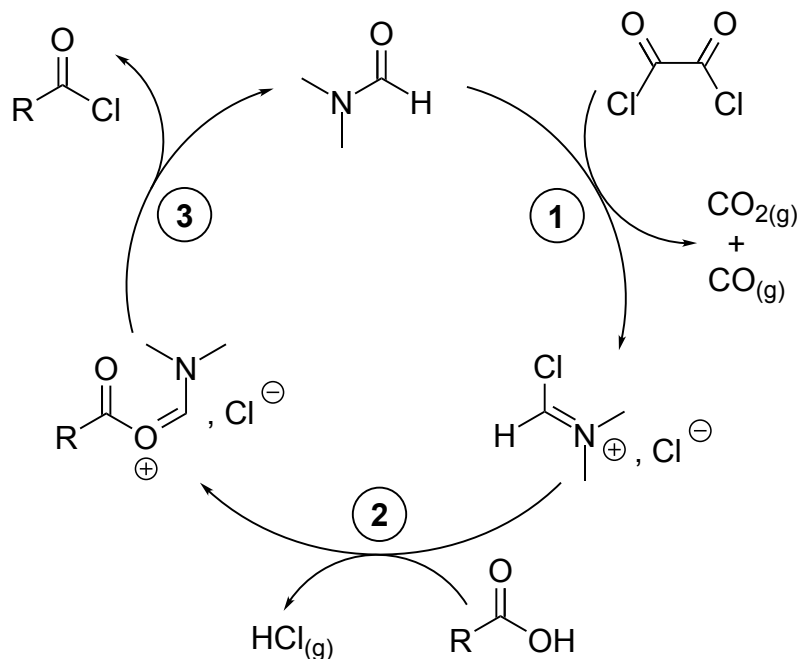


FIGURE 19 – Cycle de principe du mécanisme de formation du composé 7.

21. Le mécanisme réactionnel de formation d'un chlorure d'acyle à partir d'un acide carboxylique est décomposé en trois parties définies par le cycle précédent.

Mécanisme réactionnel de la partie 1.

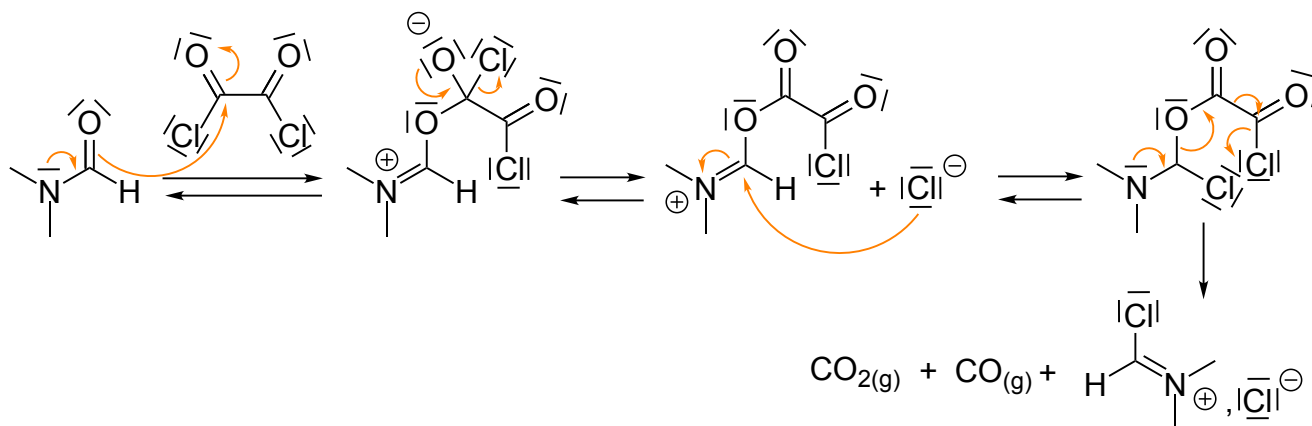


FIGURE 20 – Mécanisme réactionnel de la partie 1.

Mécanisme réactionnel de la partie 2.

On pourra alors noter le fait que l'acide carboxylique réagit en tant que nucléophile vis-à-vis du carbone électrophile de l'iminium.

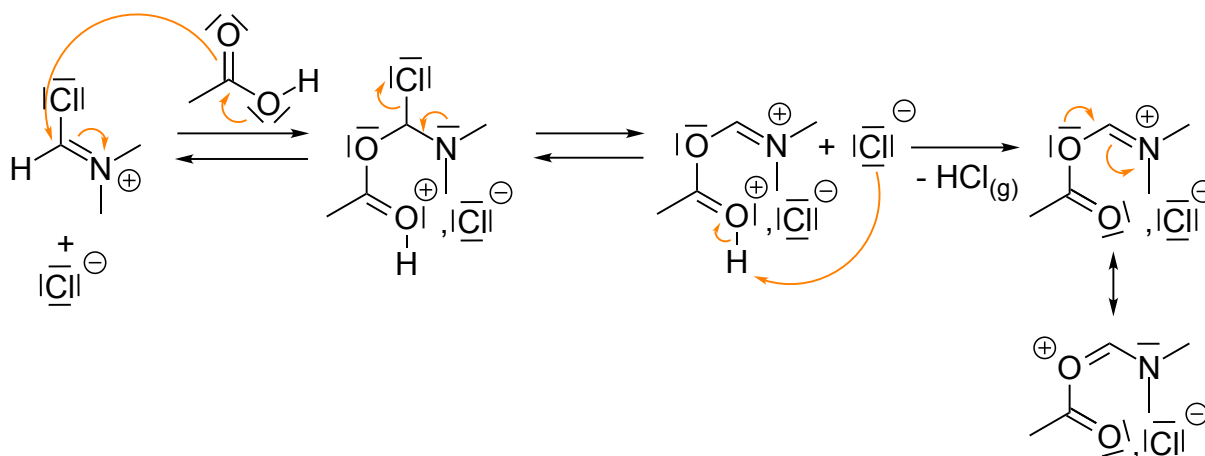


FIGURE 21 – Mécanisme réactionnel de la partie 2.

Mécanisme réactionnel de la partie 3.

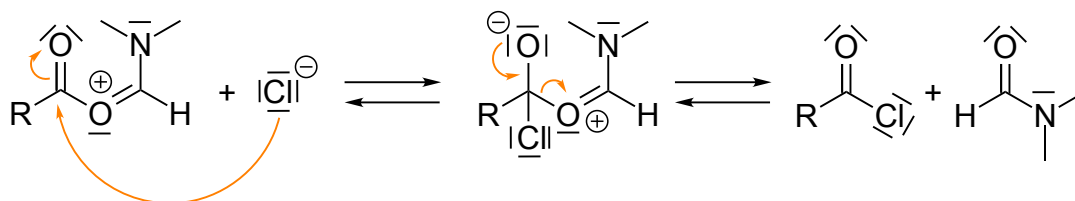
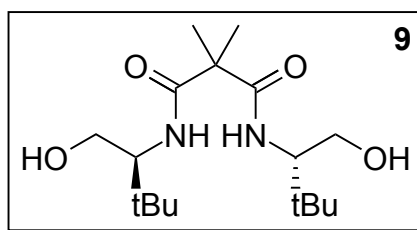


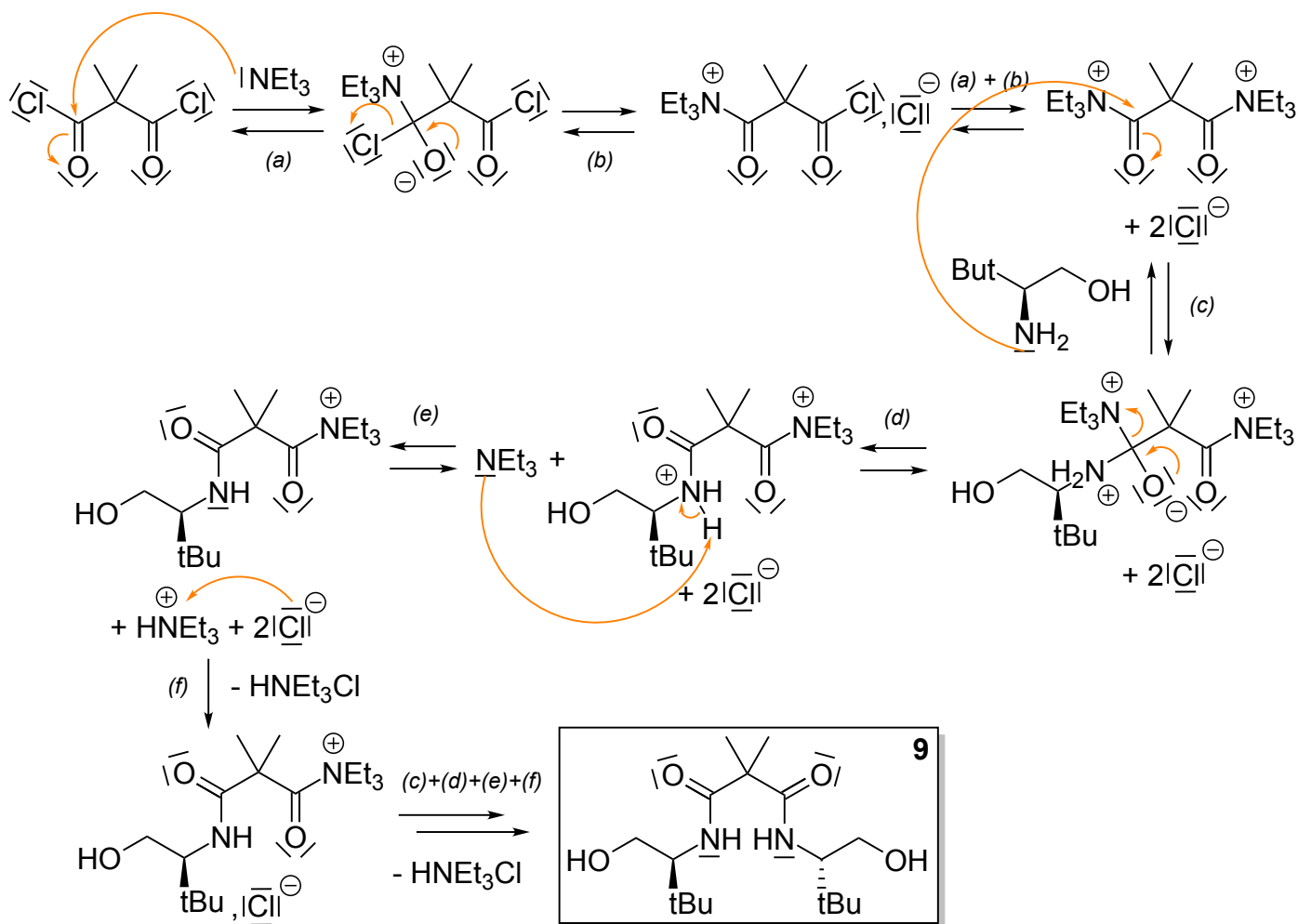
FIGURE 22 – Mécanisme réactionnel de la partie 3.

22. Le DMF (diméthylformamide) est le catalyseur de la réaction dont les différentes formes au cours du mécanisme réactionnel jouent successivement des rôles nucléophiles et électrophiles, rôles détaillés ci-après :
- **Partie 1.** Nucléophilie de l'atome d'azote délocalisée sur l'atome d'oxygène, rendu nucléophile, vis-à-vis de l'électrophilie du chlorure d'oxalyle.
 - **Partie 2.** Électrophilie de l'atome de carbone de la forme iminium issue du DMF vis-à-vis de la nucléophilie de l'acide carboxylique.
 - **Partie 3.** Caractère de bon groupe partant du DMF du fait de sa stabilité.
23. Le composé **9** admet pour structure :

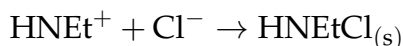
FIGURE 23 – Structure du composé **9**.

Le mécanisme de formation du composé **9** est donné ci-après.

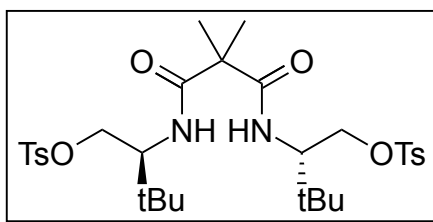
Au cours du mécanisme, la triéthylamine joue le rôle de catalyseur nucléophile pour activer l'électrophilie de l'atome de carbone ainsi que le rôle de base qui sert à déprotoner l'amide en formation en empêchant la libération de chlorure d'hydrogène.

FIGURE 24 – Mécanisme de formation du composé **9**.

24. La régiosélectivité de la formation de **9** se justifie par la plus forte nucléophilie de l'amine par rapport à l'alcool. Ce résultat prend appui sur le fait que les orbitales moléculaires centrées sur l'atome d'oxygène sont plus basses en énergie du fait de sa forte électronégativité, ce qui en fait un piètre nucléophile par rapport à l'atome d'azote de l'amine.
25. Les fumées blanches formées pendant l'addition du composé **7** sont dues à une réaction acido-basique de Lewis en phase gazeuse à l'origine de la formation de particules de chlorure de triéthylammonium, selon la réaction :



26. Le traitement acide de la phase organique a pour objectif de neutraliser l'excès de base, c'est-à-dire de triéthylamine.
27. Le composé intermédiaire formé à partir de **9** admet pour structure :

FIGURE 25 – Structure du composé intermédiaire issu de **9**.

Le mécanisme de sa formation est donné ci-après en prenant en compte la notation suivante :

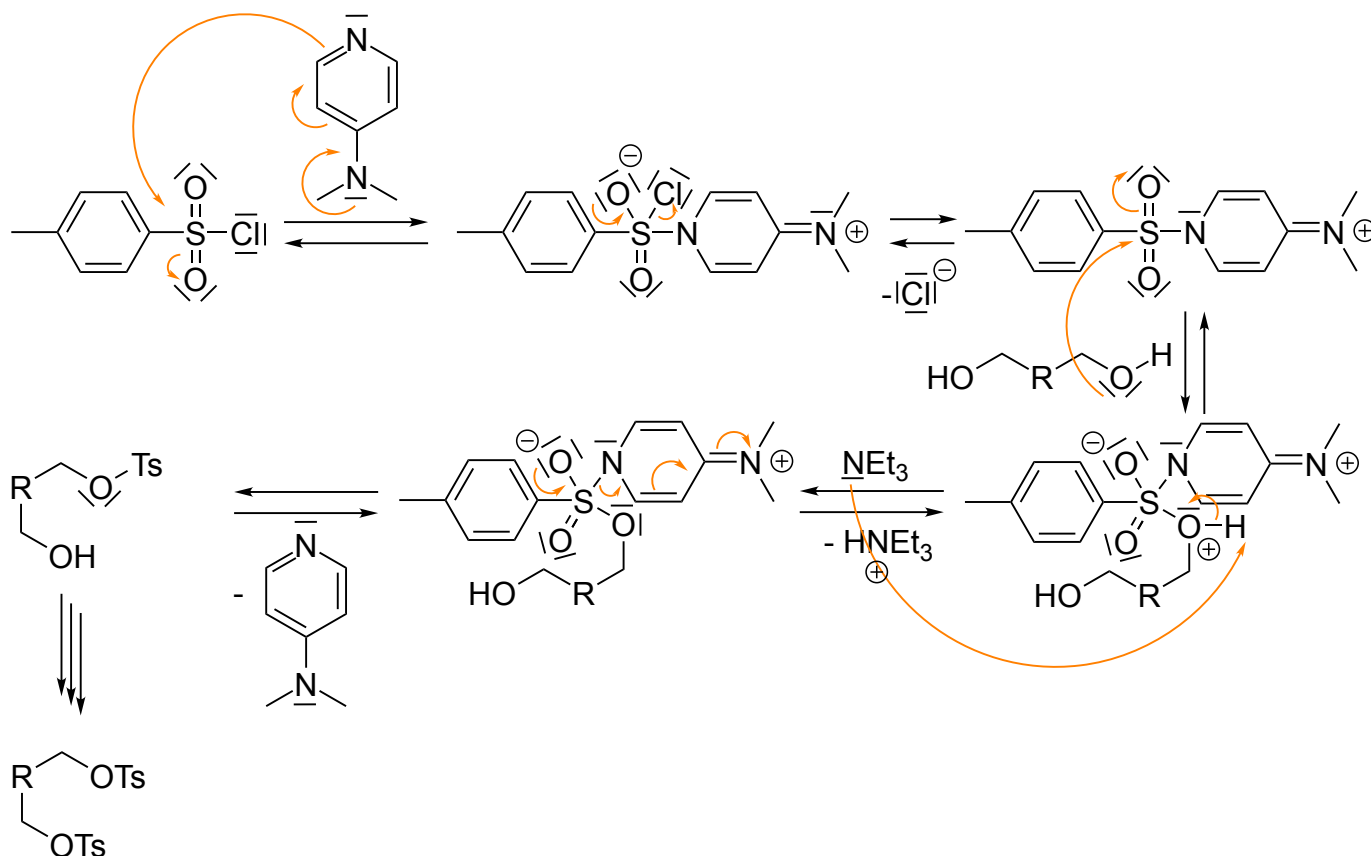
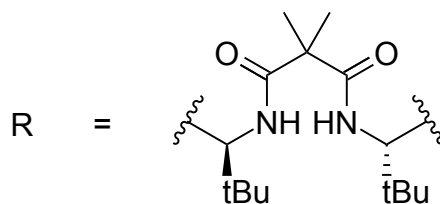


FIGURE 26 – Mécanisme de formation du composé intermédiaire issu de 9.

28. Le mécanisme réactionnel expliquant la formation de 1 à partir de l'intermédiaire du composé tosylé est donné ci-après :

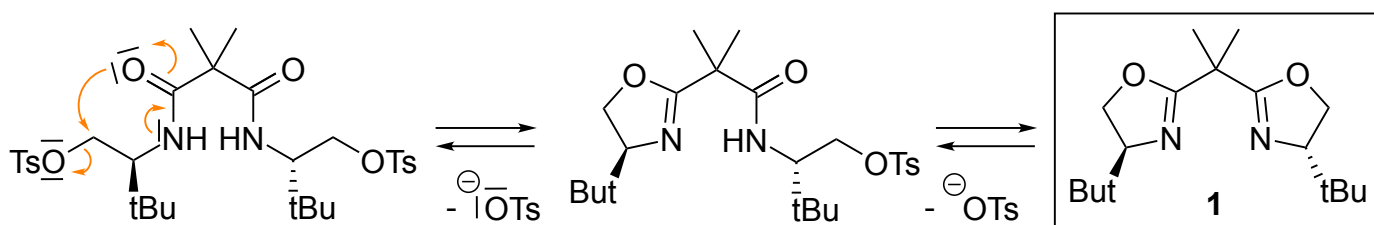


FIGURE 27 – Mécanisme de formation du composé 1 issu de l'intermédiaire tosylé.

29. On peut proposer la formule topologique suivante pour la poudre verte formée lors de la première étape de la synthèse du catalyseur 4.

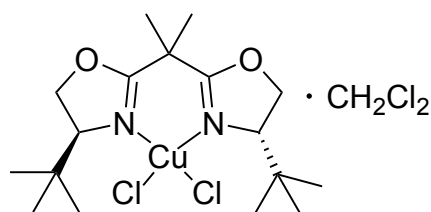


FIGURE 28 – Structure topologique du composé intermédiaire lors de la synthèse du catalyseur 4.

Le ligand, la bis-axazoline 1, admet pour formule brute $C_{17}H_{30}N_2O_2$. Compte tenu des sites de complexation de 1 au vu de la structure 4, on en déduit la position de l'ion cuivre (II). Sachant qu'il s'agit d'une poudre, la structure solide doit être neutre ce qui permet d'envisager la complexation du cuivre (II) par deux ions chlorure. On remarquera enfin en particulier qu'un atome de carbone manque toujours à l'appel dans la formule brute de la poudre verte, seul le solvant peut l'apporter au vu de ce que contenait le milieu réactionnel : la structure finale est donc une complexe neutre en interaction avec une molécule de dichlorométhane.

30. La seconde étape a pour seul objectif de former un complexe chargé en éliminant les ions chlorure tout en les substituant par les ions hexafluoroantimonate. Le choix du contre-ion cationique n'est pas anodin puisque la précipitation des ions chlorure en présence d'ions argent sert de force motrice à cette seconde étape de synthèse du catalyseur 4.

2.3.3 Élaboration d'un modèle rendant compte de l'énantiosélectivité de la réaction étudiée

31. Le complexe 10 résultant de la réaction entre l'imide 3 et le catalyseur 4 admet pour structure :

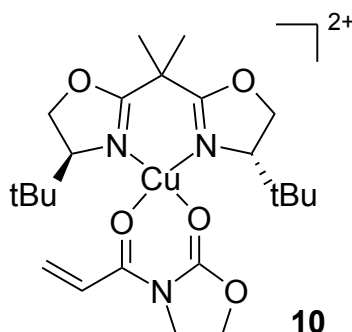


FIGURE 29 – Structure du complexe 10.

32. Le fait que le ligand 1 soit de symétrie C_2 assure l'unicité du complexe 10 : en effet, si on pouvait imaginer deux dispositions potentielles de l'imide 3, la seconde peut être obtenue par rotation de 180° à partir de la première, ce qui justifie l'unicité de 10.

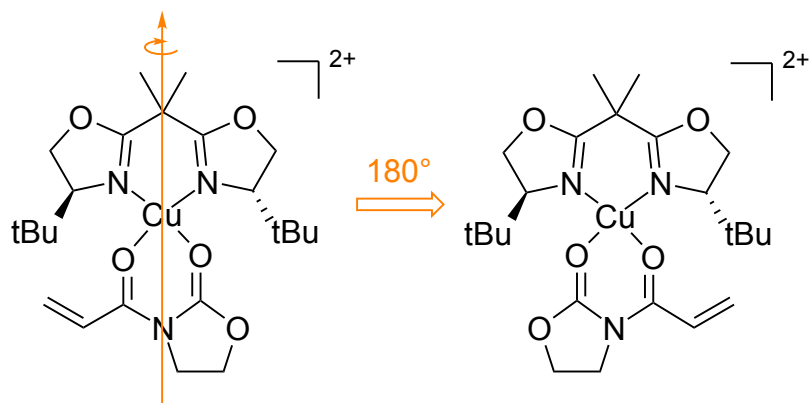


FIGURE 30 – Unicité du complexe **10** issu de la réaction entre l'imide **3** et le catalyseur **4**.

33. La rotation autour de la liaison signalée en orange s'effectue plus difficilement que dans le cas de l'imide libre du fait de la gêne stérique du groupement tertio-butyle avec la liaison éthylénique.

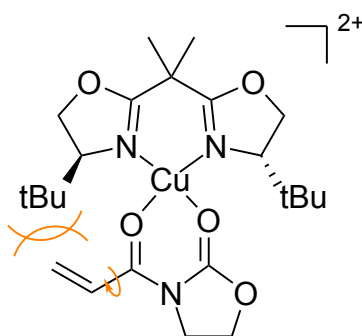


FIGURE 31 – Gêne stérique due au groupement tertio-butyle limitant la libre rotation permettant le passage de la forme *s-cis* à *s-trans*.

34. La face inférieure de la double liaison, sur la représentation précédente, est la face la plus dégagée : d'après la question 9, il s'agit de la face *Si*.
35. L'énantiosélectivité de la réaction de DIELS-ALDER est liée à l'approche par l'une ou l'autre face de la liaison éthylénique du diénophile avec conservation de la conformation *endo* ou *exo* dans les deux cas. Raisonçons sans perte de généralités sur le cas *endo*.

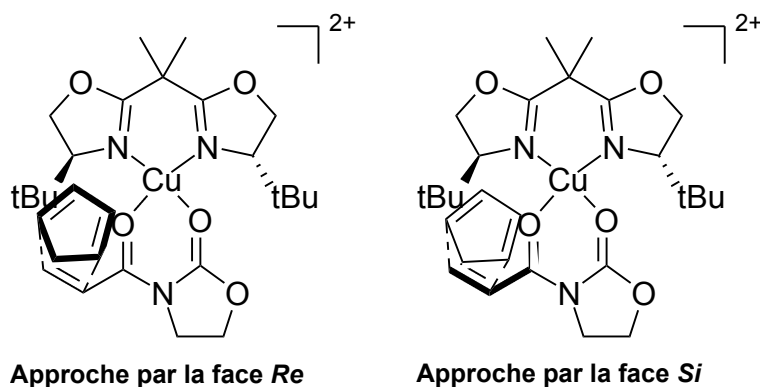


FIGURE 32 – Comparaison des deux approches *endo* du cyclopentadiène sur le complexe **10** en conformation *s-cis*.

Contrairement au cas de la question 11, les deux approches ne sont énantiomères l'une de l'autre du fait du caractère chiral du ligand **1** à l'origine de la chiralité du complexe **10**. De fait, les deux approches ne sont pas isoénergétiques, comme on peut d'ailleurs l'observer avec une gêne stérique plus marquée lors de l'approche par la face *Re* que par la face *Si* : en particulier, les énergies d'activation associées à ces deux actes élémentaires sont différentes avec $E_a(Si) < E_a(Re)$ si bien que le produit issu de l'approche *Si* est favorisé devant celui issu de l'approche *Re*. Comme ces deux produits sont énantiomères avec l'un d'entre eux produit de façon préférentielle, la réaction est énantiosélective.

36. Dans le cas d'une approche avec l'imide **3** en conformation *s-trans*, les approches ne sont toujours pas énantiomères l'une de l'autre ce qui permet d'assurer le fait qu'elles ne sont pas isoénergétiques. En revanche, la cause de l'asymétrie énergétique des approches, à savoir la gêne stérique due aux groupements tertio-butyle est plus lointaine, c'est pourquoi on peut supposer que $E_a(Si) \approx E_a(Re)$ avec $E_a(Si) \neq E_a(Re)$: la réaction en conformation *s-trans* présente une énantiosélectivité moins marquée que celle en conformation *s-cis* (dans le cadre d'une approche *endo*).

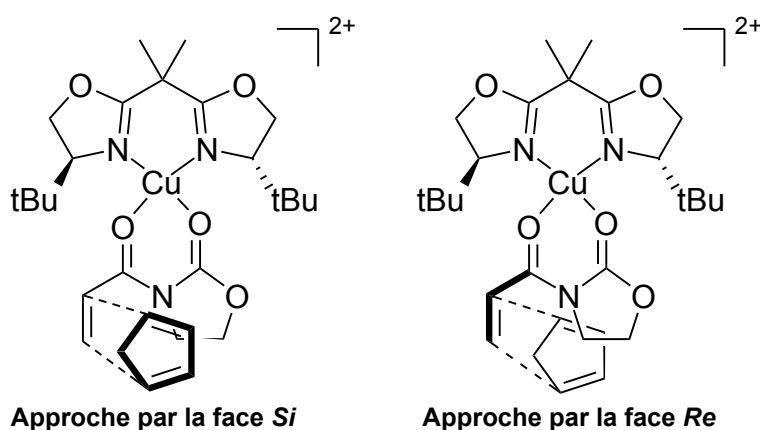


FIGURE 33 – Comparaison des deux approches *endo* du cyclopentadiène sur le complexe **10** en conformation *s-trans*. Signalons que, du fait de la rotation pour passer de la conformation *s-cis* à la conformation *s-trans*, les faces *Si* et *Re* ont été inversées.

37. On peut supposer que seule la nature du contre-ion anionique est modifiée lors de la seconde voie de préparation du complexe analogue à **4** : la différence d'efficacité des deux catalyseurs est donc *a priori* imputable à la nature du contre-ion, SbF_6^- ou TfO^- .

Le complexe de cuivre (II) se comporte comme un acide de Lewis susceptible d'interagir avec le contre-ion de façon plus ou moins marquée. Une telle interaction, bien que temporaire, pourrait alors freiner l'approche du diène et donc ralentir la réaction sans en modifier la stéréosélectivité. Or, entre l'anion tosylate dont la charge, accessible, est majoritairement localisée sur l'atome d'oxygène et l'anion hexafluoroantimonate dont la charge est centrée sur l'atome d'antimoine, l'ion tosylate est une meilleure base de Lewis. L'interaction entre le cuivre (II) et l'ion tosylate est donc plus forte que ne l'est celle avec l'ion hexafluoroantimonate d'où un ralentissement réactionnel : ce comportement microscopique se traduit par une variation significative du facteur préexponentiel dans la loi d'ARRHÉNIUS dans la mesure où les chocs sont d'autant plus efficace que le cuivre n'interagit peu avec son contre-ion.

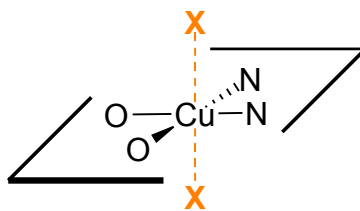


FIGURE 34 – Schéma d'interaction entre le contre-ion X^- et le complexe de cuivre (II). Le contre-ion, lorsqu'il interagit avec le complexe, ne permet pas l'approche du cyclopentadiène, et ce, en moyenne, de la même façon pour la face *Si* ou *Re* d'où la non-modification de l'énantiosélectivité.

2.3.4 Validation du modèle

38. Dans le cadre d'une expérience de double stéréodifférentiation, deux paramètres inducteurs de chiralité sont à prendre en compte, à savoir le substrat et le catalyseur. Compte tenu du caractère C_2 du ligand sur le complexe de cuivre (II), il n'existe qu'un unique complexe issu de **11a** et un autre unique complexe issu de **11b**, tous deux notés respectivement **11'a** et **11'b**.

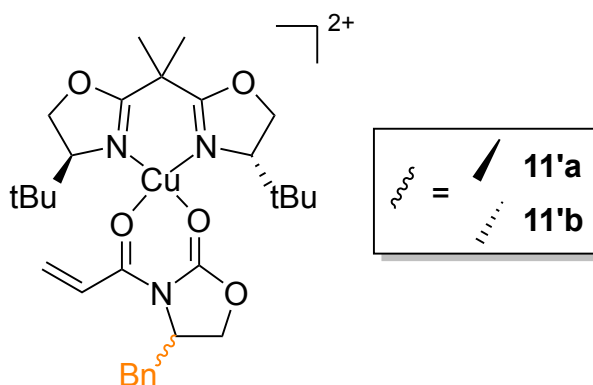


FIGURE 35 – Structure des complexes **11'a** et **11'b** issus respectivement de **11a** et **11b**.

Contrairement à l'étude précédente dans laquelle l'imide ne présentait pas de centre stéréogène, le groupement benzyle, en plus du groupement tertio-butyle, va influencer l'approche du diène : on retrouve les deux contributions, du catalyseur (groupement tertio-butyle) d'une part et du substrat (groupement benzyle) d'autre part.

On détaillera le raisonnement sur **11'a** et le cas de **11'b** sera immédiatement étudié en parallèle. Raisonnons dans un premier temps sur l'excès énantiomérique ee pour les produits du substrat **11a** : il est associé à la synthèse largement favorisée de **12a**, un des énantiomères issus de la conformation réactive dite *endo*¹.

1. On rappelle que les deux approches possibles pour une conformation réactive *endo* ou *exo* aboutissent à des énantiomères.

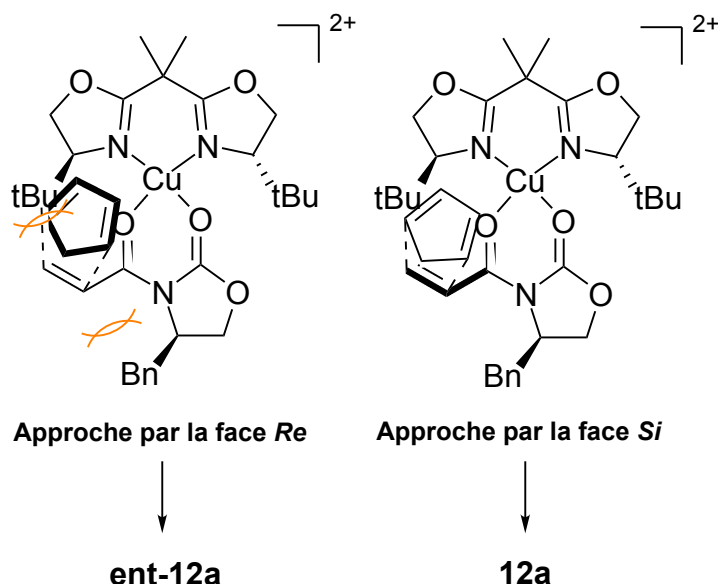


FIGURE 36 – Comparaison des deux approches *endo* du cyclopentadiène sur le complexe **11'a** par les faces *Si* et *Re* menant respectivement à **12a** et à son énantiomère **ent-12a**.

En observant les deux approches, on pourra constater que la approche par la face *Re* est gênée stériquement à la fois par le groupement tertio-butyle du catalyseur et par le groupement benzyle du substrat : on parle de situation de mismatch puisque défavorable du point de vue du catalyseur et du point de vue du substrat. En revanche, l'approche par la face *Si* ne souffre d'aucune gêne stérique : la stéréochimie du catalyseur comme du substrat est favorable à cette approche d'où la dénomination de match. Avec une approche très défavorisée par la face *Re* et une approche très favorisée par la face *Si*, on aboutit naturellement à la synthèse majoritaire de l'énantiomère issu de l'approche favorisée d'où un excès énantiomérique marqué.

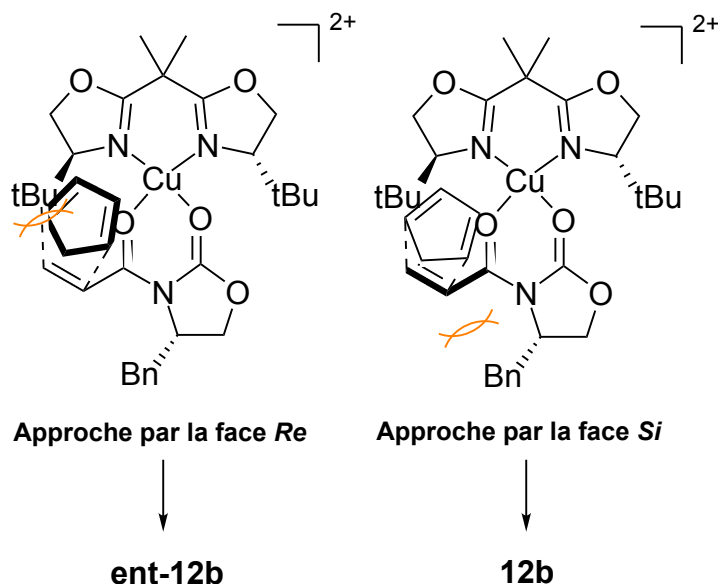


FIGURE 37 – Comparaison des deux approches *endo* du cyclopentadiène sur le complexe **11'b** par les faces *Si* et *Re* menant respectivement à **12b** et à son énantiomère **ent-12b**.

Quant au complexe **11'b**, il n'est pas de situation de match ou de mismatch aisément identifiable puisque chaque approche souffre d'une gêne stérique, soit due au catalyseur, soit due au substrat.

La discrimination des approches est nettement moins bien marquée par rapport à la situation précédente, si bien que l'excès énantiomérique est moins marqué. Notons néanmoins que le groupement benzyle étant moins proche de l'axe d'approche du cyclopentadiène, son effet doit être moins discriminant que le groupement tertio-butyle, ce qui justifie d'ailleurs que **12b** soit tout de même majoritaire.

Compte tenu du faible écart entre les excès diastéréoisomériques, qui correspondent dans le cas de la réaction de DIELS-ALDER à l'excès *endo-exo*, tout commentaire paraît malvenu sans disposer de données de simulation. En revanche, les taux de conversion sont intéressants dans la mesure où les conditions opératoires ont été les mêmes dans les deux expériences : la température de réaction étant basse et le temps de réaction court, seuls les actes élémentaires de faible énergie d'activation ont eu une forte probabilité d'avoir mené des réactifs aux produits. Or, entre les approches sur les formes **11'a** et **11'b**, la gêne stérique a pour effet d'élever des énergies d'activation de sorte à ralentir les réactions, justifiant ainsi des faibles taux de conversion aux temps courts pour les produits issus de **11'b** par rapport à ceux issus de **11'a**.

2.3.5 Modification du modèle dans le cas d'un catalyseur à symétrie C_2 , à base de magnésium (II)

39. En supposant une structure du complexe plan autour du magnésium ainsi qu'une approche en conformation réactionnelle *endo* minimisant la gêne stérique, on devrait former majoritairement le produit **ent-13a**, énantiomère de **13a**. **13a** étant formé majoritairement, il est nécessaire d'admettre que le modèle précédent n'est pas transposable dans le cas des complexes de magnésium (II).

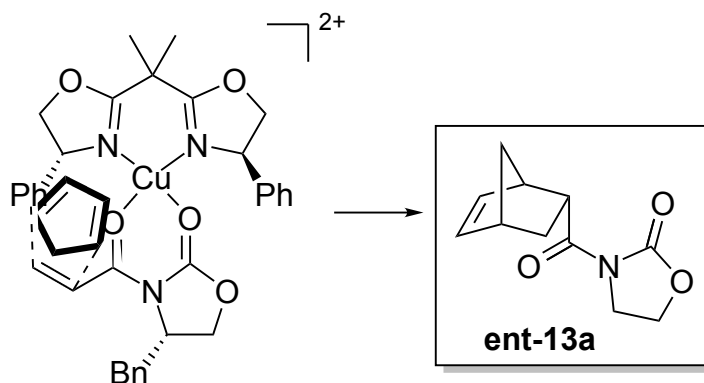


FIGURE 38 – Modèle d'approche en conformation réactionnelle *endo* minimisant la gêne stérique dans le cas d'un complexe plan et produit associé.

40. On note M le complexe formé par l'ion magnésium (II) ainsi que par l'imide **3** achirale. Ce complexe peut accepter un ligand supplémentaire bis-oxazoline, existant sous deux formes énantiomères l'une de l'autre, notées L_R et L_S et correspondant à **1'** et **ent-1'**. Les espèces ML_R et ML_S sont des complexes chiraux de la réaction permettant la formation de produits P sous forme deux énantiomères P_R et P_S , correspondant à **13a** et **ent-13a**. On suppose que la réaction suit le modèle cinétique décrit ci-après :

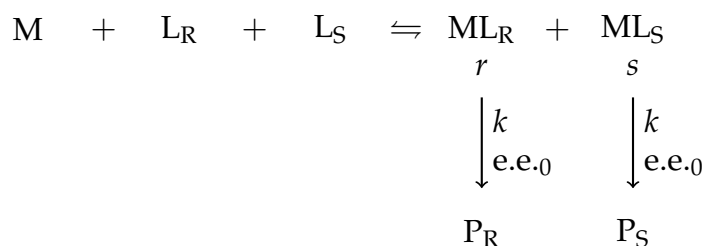


FIGURE 39 – Modèle cinétique décrivant le système ML selon KAGAN

On suppose la mise en place d'une dynamique rapide d'échange des ligands chiraux L_R et L_S autour du centre métallique préalablement complexé M pour former les complexes ML_R et ML_S avec des cinétiques indépendantes de la stéréochimie. On note r et s respectivement les concentrations en complexe ML_R et ML_S en régime permanent : ces concentrations sont donc constantes.

Compte tenu de l'échange rapide de ligands, le ratio $[L_R]/[L_S]$ est identique au ratio r/s si bien que que l'excès énantiomérique des ligands se reflète dans l'excès énantiomérique des complexes ML via :

$$\text{e.e.}(\text{ML}) \equiv \frac{|r - s|}{r + s} = \text{e.e.}(\text{oxazoline})$$

On suppose que la réaction de DIELS-ALDER mettant en jeu le complexe ML et le cyclopentadiène est une réaction d'ordre 1 en ML et d'ordre 0 en cyclopentadiène et de pseudo-constante de vitesse k . On suppose également que le complexe ML_R mène majoritairement au produit P_R avec un excès énantiomérique e.e._0 et, de même, que le complexe ML_S mène majoritairement au produit P_S avec le même excès énantiomérique e.e._0 .

Comme P_R est formé à la fois à partir de ML_R et ML_S , la vitesse de formation de P_R s'écrit :

$$v_{P_R} = \frac{d[P_R]}{dt} = \frac{1 + \text{e.e.}_0}{2} k r + \frac{1 - \text{e.e.}_0}{2} k s$$

Comme les concentrations r et s sont constantes, la vitesse v_{P_R} est constante si bien que la concentration $[P_R]$ suit la loi :

$$[P_R] = \left(\frac{1 + \text{e.e.}_0}{2} k r + \frac{1 - \text{e.e.}_0}{2} k s \right) t$$

On peut réitérer le même raisonnement pour l'expression de la concentration $[P_S]$:

$$[P_S] = \left(\frac{1 + \text{e.e.}_0}{2} k s + \frac{1 - \text{e.e.}_0}{2} k r \right) t$$

On est désormais en mesure d'exprimer l'excès énantiomérique des produits P noté $\text{e.e.}(\text{produit})$.

$$\text{e.e.}(\text{produit}) \equiv \frac{[P_R] - [P_S]}{[P_R] + [P_S]} = \frac{\text{e.e.}_0 k |r - s| t}{k (r + s) t} = \text{e.e.}_0 \frac{|r - s|}{r + s} = \boxed{\text{e.e.}_0 \times \text{e.e.}(\text{oxazoline})}$$

Ce modèle cinétique permet de comprendre l'évolution linéaire de l'excès énantiomérique des produits en fonction de l'excès énantiomérique en ligand chiral, la pente correspondant à l'excès énantiomérique dû à un complexe chiral donné.

41. L'ion permanganate MnO_4^- présente une formule de Gillespie AX_4E_0 , assurant une géométrie tétraédrique à l'anion.

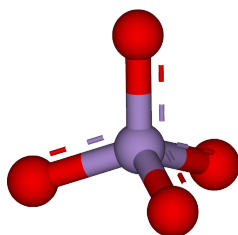


FIGURE 40 – Géométrie tétraédrique de l'anion permanganate MnO_4^- .

42. On peut proposer une approche sur un complexe dont l'ion central de magnésium (II) présente une géométrie tétraédrique.

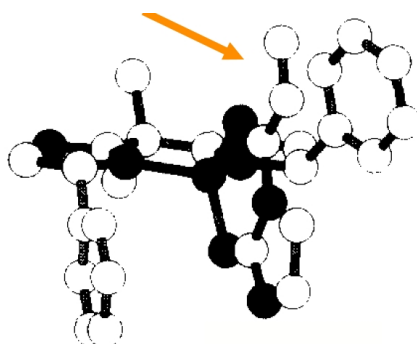


FIGURE 41 – Approche du cyclopentadiène sur un complexe tétraédrique aboutissant à la formation du produit **13a**. [G. DESIMONI et coll., *Tetrahedron* **1997**, 53, 7671]

Envisager une telle structure dans l'espace n'est déjà pas simple mais la représenter est d'autant plus dur, si bien que les auteurs n'ont pu mettre en exergue la structure que via une étude de diffraction des rayons X.

43. L'identification des différents protons des composés **3** et **ent-1'** est résumée dans le tableau ci-après selon la désignation suivante :

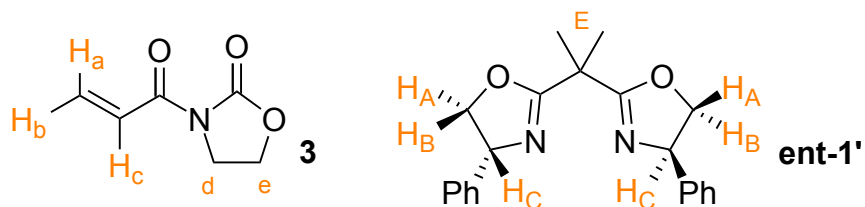


FIGURE 42 – Désignation des protons ou groupes de protons équivalents pour les composés **3** et **ent-1'**.

δ (ppm)	Intégration	Attribution	Justification
5,91	1	H _b	proton éthylénique loin d'un hétéroélément
6,55	1	H _a	proton éthylénique moyennement proche d'un hétéroélément
7,50	1	H _c	proton éthylénique proche d'un hétéroélément
4,10	2	H _d	protons aliphatiques proche d'un atome d'azote
4,44	2	H _e	protons aliphatiques proche d'un atome d'oxygène
1,71	6	H _E	protons aliphatiques loin d'hétéroéléments
5,28	2	H _B	protons proches d'un hétéroélément + cône de blindage
4,69	2	H _A	protons proches d'un hétéroélément (oxygène)
4,15	2	H _C	protons proches d'un hétéroélément (azote)

TABLE 4 – Analyse du spectre RMN du proton des composés **3** et **ent-1'**. L'ordre de l'étude suit l'ordre de l'énoncé.

Compte tenu de la géométrie proposée à la question **42**, le proton H_a est dans le cône de blindage du groupement phényle, c'est pourquoi on observe une diminution de son déplacement chimique : il en est de même pour H_c. Au contraire, les groupes de protons équivalents des méthyles H_E avec les protons H_B sont à l'extérieur du cône de blindage des phényles d'où l'effet de déblindage.

2.4 Application à la synthèse de l'acide ent-shikimique

44. La structure tridimensionnelle du produit **21** est analogue au produit **5a** :

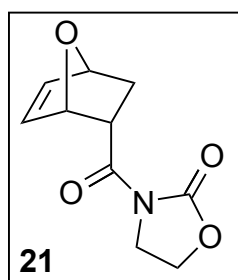


FIGURE 43 – Structure du composé **21**.

45. Le composé **22** admet pour structure :

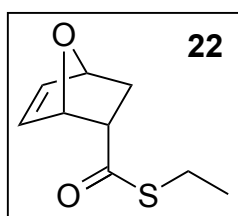
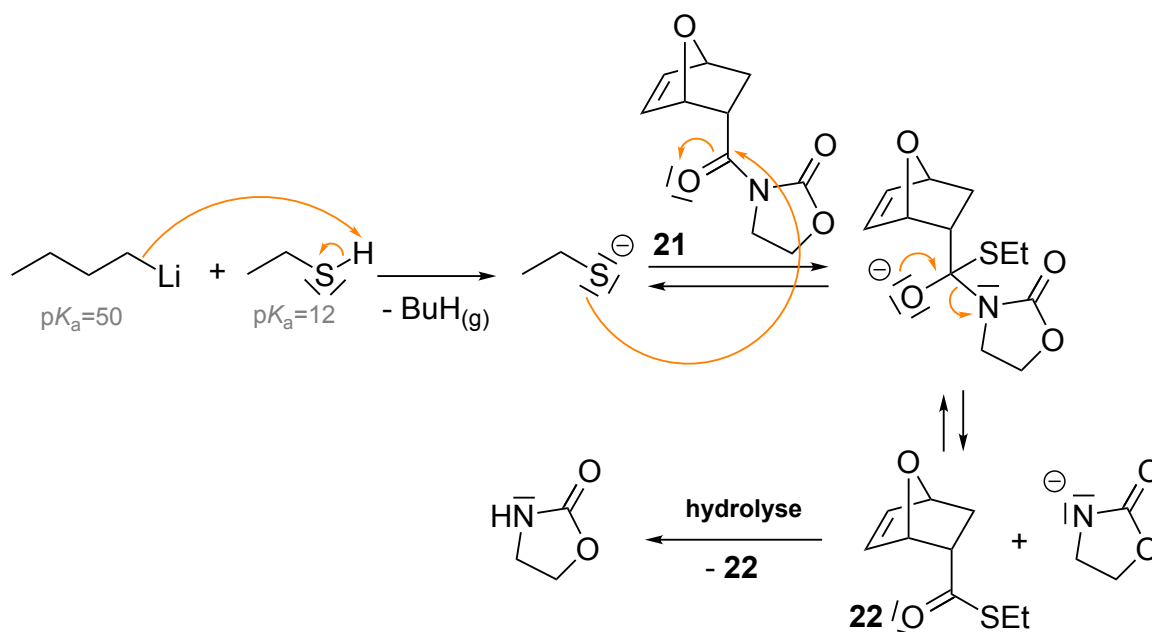


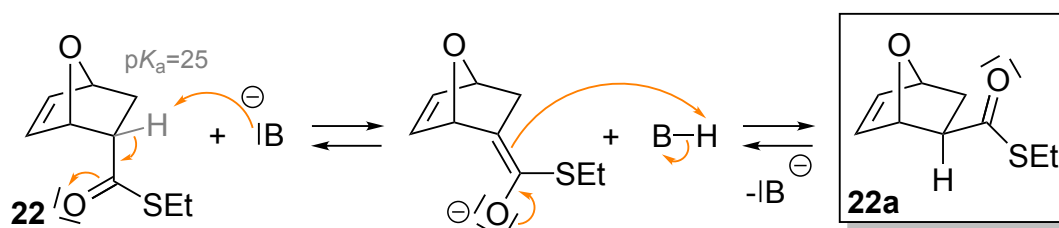
FIGURE 44 – Structure du composé **22**.

Le mécanisme de formation du composé **22** est décrit ci-après :

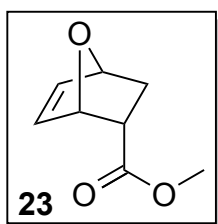
FIGURE 45 – Mécanisme réactionnel de formation du composé **22**.

La régiosélectivité de l'addition électrophile sur l'un des deux centres électrophiles, correspondant aux deux dérivés carbonylés (amide et carbamate) est régi par un contrôle frontalier : or l'orbitale $\pi^*(\text{CO})$ correspondant à la BV est plus basse dans le cas d'un amide que d'une carbamate, d'où l'addition préférentielle sur le centre électrophile de l'amide.

46. Le diastéréoisomère minoritaire **22a** est formé par isomérisation basique - du fait du caractère acide de l'hydrogène en α du thioester - à partir de **22** en présence d'une forme basique, notée B^- , pouvant correspondre au butyllithium ou au thiolate. Dans le cas du butyllithium, seul l'excès de butyllithium (0,05 éq) - du fait de la différence de $\text{p}K_a$ entre le thiol et l'hydrogène en α du thioester - peut réagir avec **22** d'où un ratio marqué 98/2, la reprotonation étant assurée par le thiol. Dans le cas du thiolate, le caractère équilibré justifie la faible proportion de **22a**, qui plus est parce que l'équilibre n'a pas eu le temps de se mettre en place.

FIGURE 46 – Mécanisme réactionnel d'isomérisation de **22** pour la formation du diastéréoisomère **22a**.

47. Le composé **23** admet pour structure :

FIGURE 47 – Structure du composé **23**.

22 admet pour formule brute $C_9H_{12}O_2S$ ce qui signifie que l'atome de soufre a été remplacé au profit d'un atome d'oxygène et qu'un atome de carbone ainsi que deux atomes d'hydrogène ont été éliminés, ce qui pourrait être cohérent avec le remplacement d'un groupement éthyle par un méthyle. La non-modification du spectre RMN en dehors des trois signaux spécifiés indique de la structure principale de **22** n'est pas modifiée. Quant aux trois signaux spécifiques, l'apparition d'un signal unique intégrant pour 3 protons est cohérent avec la mise en place d'un groupement méthyle et la disparition de deux signaux à la disparition d'un groupement éthyle.

48. Le mécanisme de formation du composé **24** est proposé ci-après :

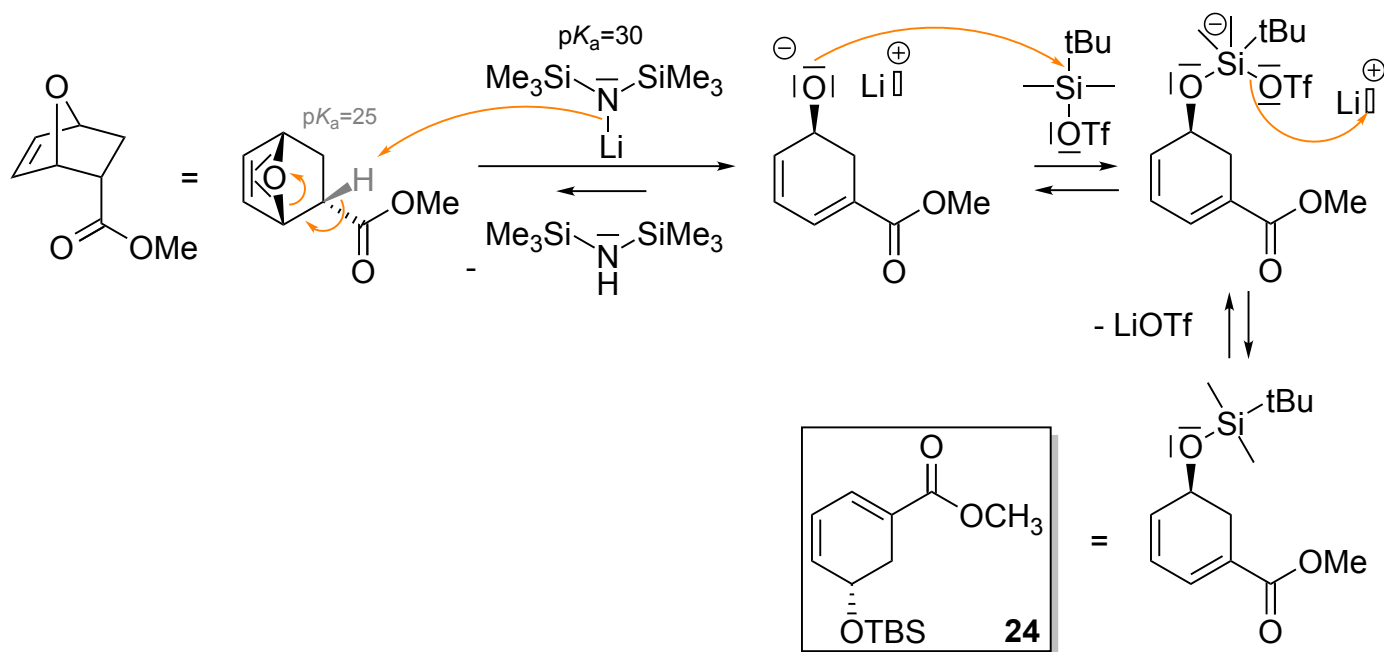


FIGURE 48 – Mécanisme réactionnel de formation du composé **24**.

49. Pour passer du composé **24** au composé **25**, on peut proposer la séquence réactionnelle suivante :

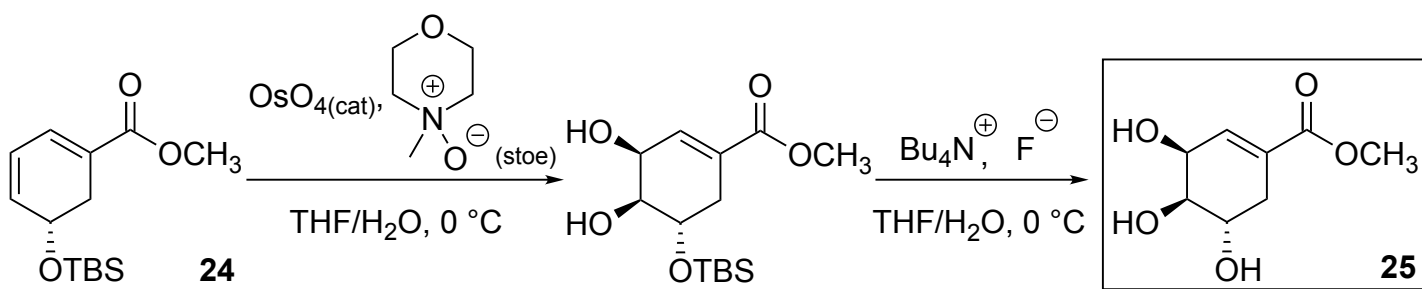
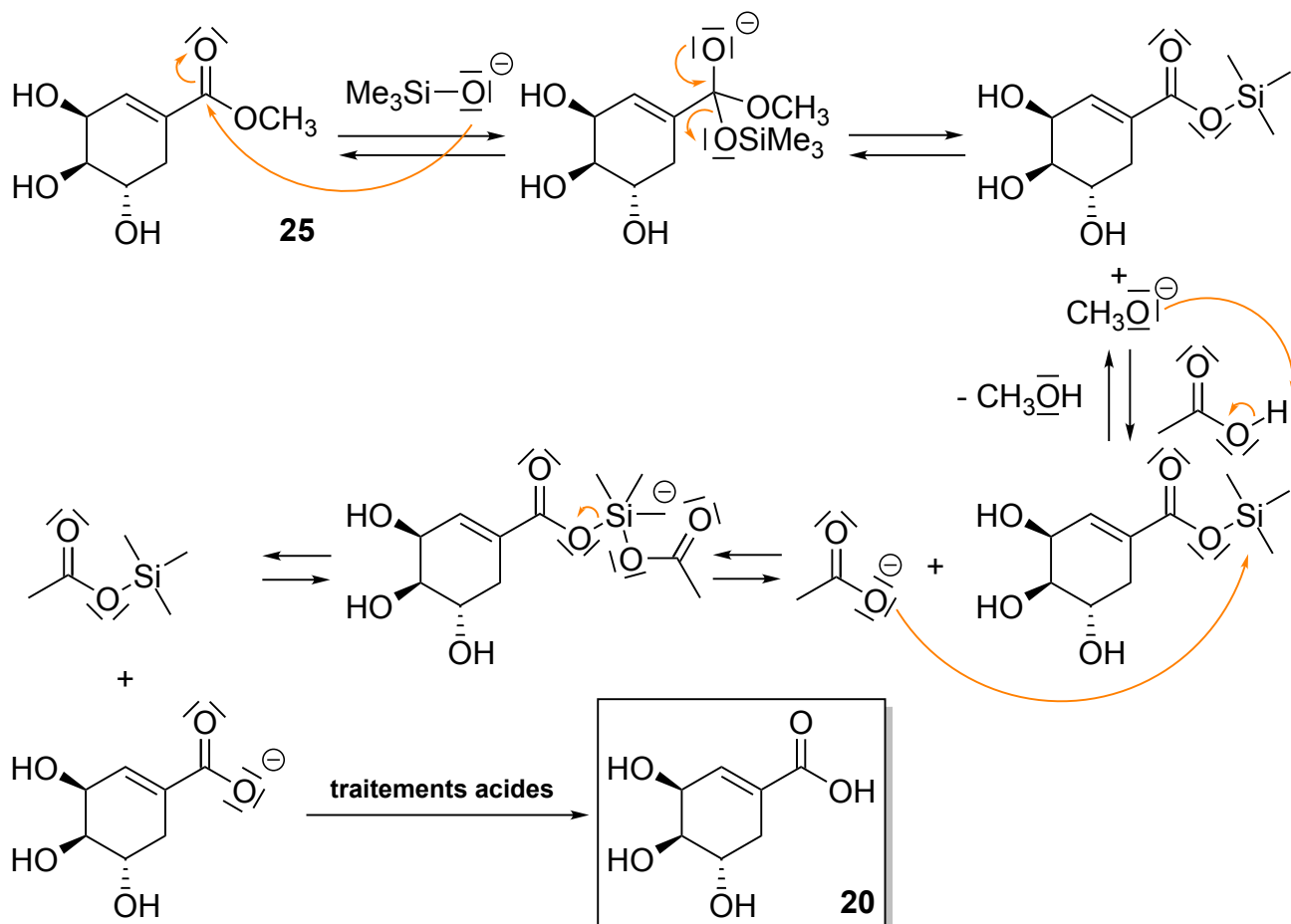


FIGURE 49 – Séquence réactionnelle permettant le passage de **24** à **25**.

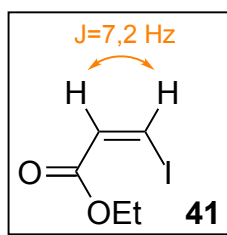
50. Le mécanisme réactionnel suivant peut être proposé pour expliquer le passage de **25** à **20**.

FIGURE 50 – Proposition de mécanisme réactionnel permettant le passage de **25** à **20**.

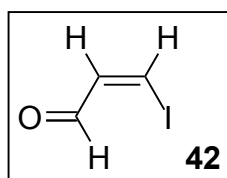
3 Composés à symétrie C_2 dans des réactions d'allylation et d'aldolisation

3.1 Composés à symétrie C_2 et réaction d'allylation énantiosélective

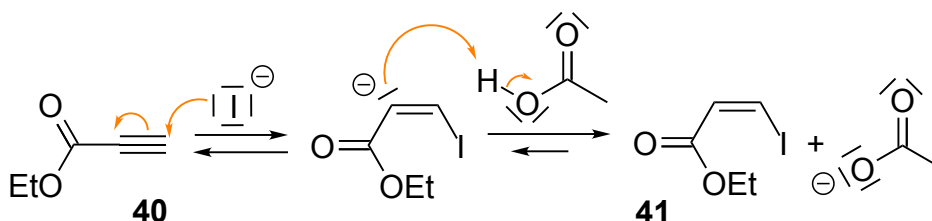
51. **41** présente cinq atomes de carbone et sept atomes d'hydrogène d'après les spectres RMN du proton et ^{13}C . D'après les données infrarouge, **41** ne présente plus de liaison triple, qui aurait résulté en un signal vers $\sigma \approx 2100 - 2200 \text{ cm}^{-1}$, mais une liaison double du fait du signal $\sigma = 1640 \text{ cm}^{-1}$ (affaiblissement par conjugaison avec l'ester). Cette présence est corrélée par la signature en RMN du proton par la présence de protons éthyléniques, au nombre de trois. Le maintien de la signature caractéristique du groupement éthyle laisse à penser ce que l'ester n'a pas été touché. Au contraire, **40** a dû subir une iodation à l'origine du passage de l'alcyne à l'alcène. Reste à déterminer la configuration de l'alcène en question à l'aide des constantes de couplage : des constantes inférieures à 10 Hz ($J = 7,2 \text{ Hz}$) suggère une configuration (Z) d'où la structure de **41** :

FIGURE 51 – Structure du composé **41**.

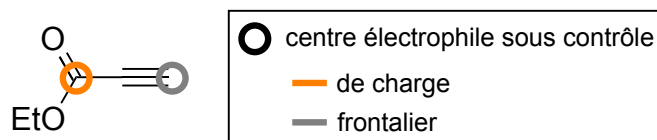
DIBAl-H est un donneur d'hydruide exploité généralement pour réduire sélectivement les esters en aldéhyde. L'efficacité de la réduction se traduit par la présence de trois signaux en RMN ^{13}C et l'arrêt à l'aldéhyde se lit dans la signature du signal $\delta = 9,67$ ppm en RMN du proton, caractéristique des protons des aldéhydes. Les constantes de couplage entre protons éthyléniques demeurant inférieures à 10 Hz suggère le maintien de la configuration (Z). **42** admet donc pour structure :

FIGURE 52 – Structure du composé **42**.

52. Le mécanisme suivant, menant à **41**, peut être proposé :

FIGURE 53 – Proposition de mécanisme réactionnel permettant le passage de **40** à **41**.

La régiosélectivité de la réaction peut être justifiée par analogie avec la réactivité des α -énones, qui présentent deux sites électrophiles. De même, **40** présente, du fait de la conjugaison entre la liaison triple et l'ester, deux sites électrophiles dont l'addition sur l'un est favorisée sous contrôle de charge et l'autre sous contrôle frontalier. Or l'ion iodure se prête mal à un contrôle de charge du fait du caractère diffus du nuage électronique résultant en une faible densité électronique mais en une grande extension orbitalaire, favorable au contrôle frontalier.

FIGURE 54 – Propriétés électrophiles comparées de **40**.

53. Le passage de **42** à **43** correspond à une inversion de la stéréochimie de la double liaison. Cette inversion s'effectue selon le mécanisme ci-après via la contribution d'un acide de Lewis dont l'effet

est de réduire le caractère double de la liaison éthylénique :

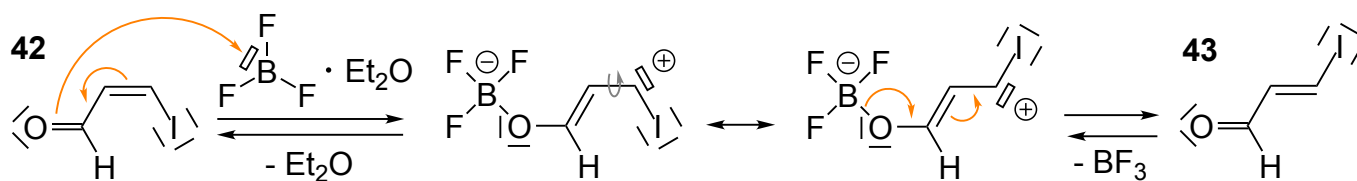


FIGURE 55 – Mécanisme réactionnel permettant le passage **42** à **43**.

54. Sous contrôle thermodynamique, le produit majoritairement obtenu est le produit le plus stable. Or, dans le cas de composés éthyléniques, l'alcène (E) est plus stable que l'alcène (Z) : le produit majoritaire est donc le produit le moins stable ce qui permet d'affirmer que, dans ces conditions opératoires, la réaction est sous contrôle cinétique.

Pour justifier une telle stéréosélectivité, force est d'admettre que l'acte élémentaire permettant d'obtenir le produit (Z) présente une énergie d'activation plus faible que celui menant au produit (E).

55. La stéréosélectivité de la formation de **43** se justifie par un contrôle thermodynamique : l'étherate de trifluoroborane permet en effet de mettre en place un équilibre entre la forme (Z) et (E) de l'alcène. Dans des conditions d'équilibre, le composé majoritaire est le plus stable, c'est-à-dire la forme (E), à savoir **43** : on parle de réaction de stéréoisomérisation.
56. Pour identifier les éléments de symétrie du (+)-diisopinocampénylméthoxyborane, il faut représenter la structure selon un point de vue aisément analysable tout en sélectionnant la conformation permettant de mettre en évidence un élément de symétrie. En raisonnant par rapport au plan moyen de deux cycles cyclohexaniques et en effectuant une libre rotation autour d'une des deux liaisons carbone-bore, on met en évidence un axe C_2 permettant d'affirmer que le (+)-diisopinocampénylméthoxyborane est de symétrie C_2 .

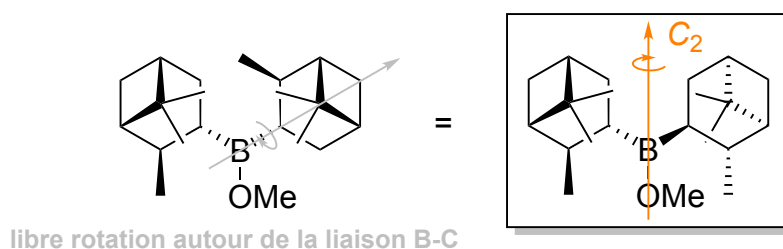


FIGURE 56 – Élément de symétrie du (+)-diisopinocampénylméthoxyborane.

57. Le composé **44** admet pour structure :

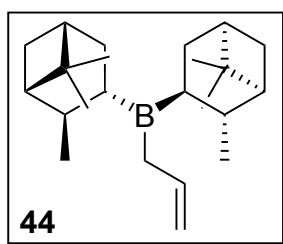


FIGURE 57 – Structure du composé **44**.

La filtration permet de séparer le composé **44**, dissous en milieu organique, des sels solides de magnésium formés à l'issue de réaction.

58. Le produit obtenu avant hydrolyse oxydante admet pour structure :

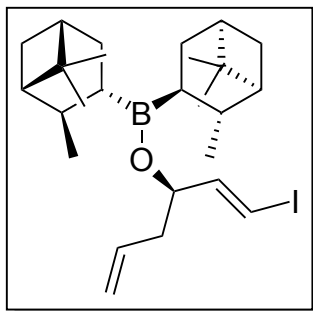


FIGURE 58 – Structure du produit obtenu avant hydrolyse oxydante.

Le mécanisme réactionnel permettant d'expliquer la formation d'un tel produit est donné ci-après :

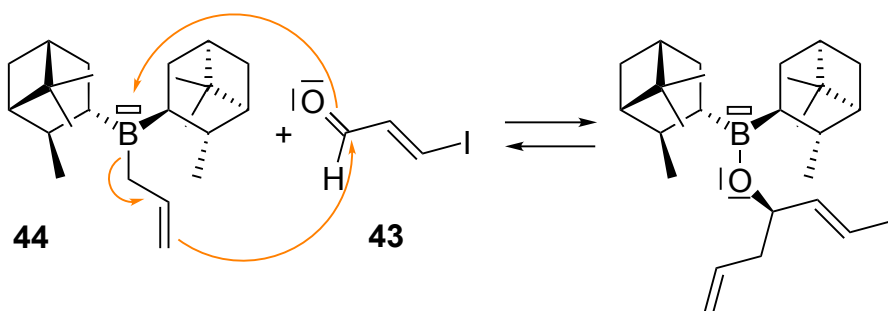


FIGURE 59 – Mécanisme réactionnel menant au produit avant hydrolyse oxydante.

On en déduit la structure de **45** :

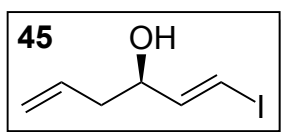
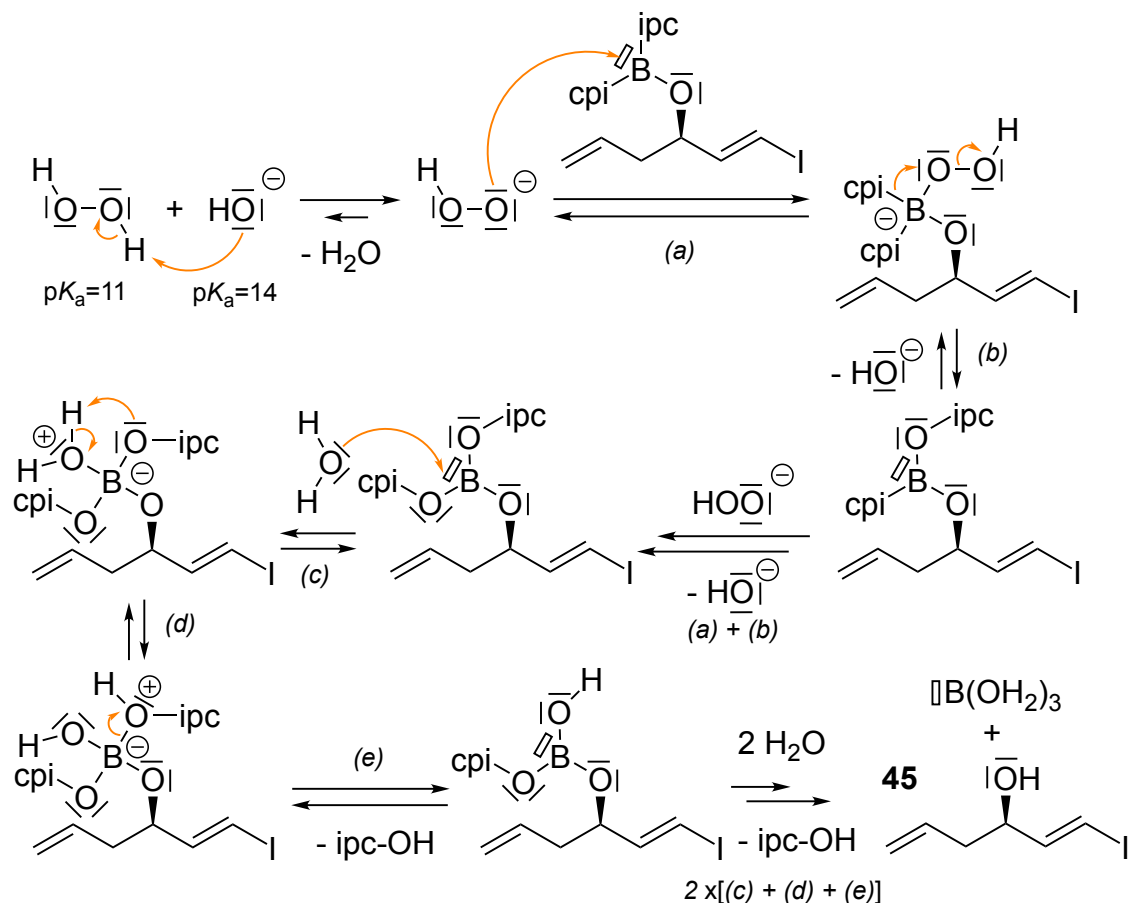


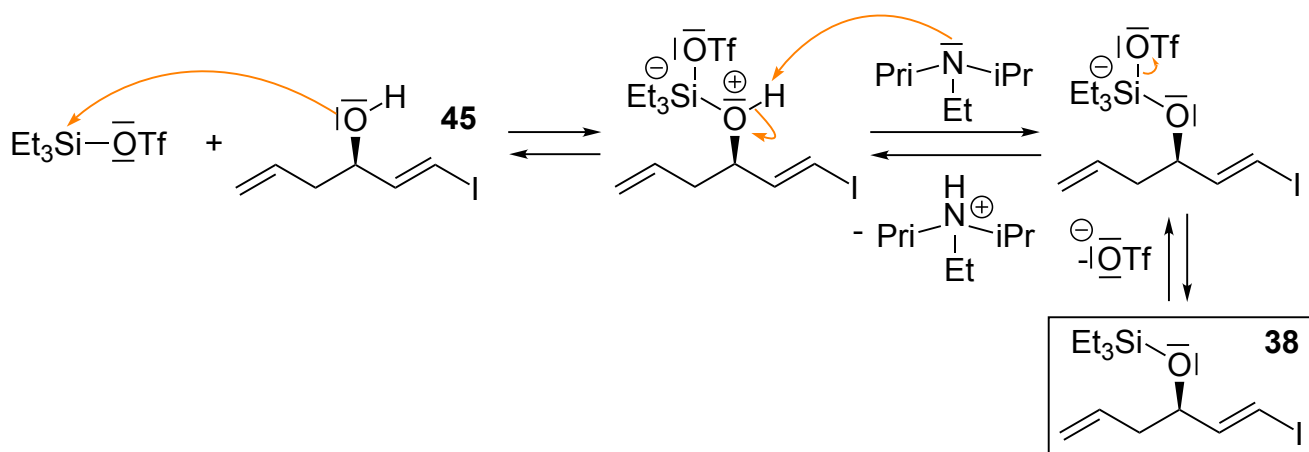
FIGURE 60 – Structure du composé **45**.

59. Le rôle de l'hydrolyse oxydante a pour objectif de neutraliser la réactivité du borane en l'oxydant en milieu aqueux en présence de peroxyde d'hydrogène : en effet, toute liaison carbone-bore est équivalente à l'existence d'un carbanion.

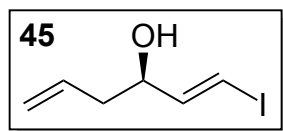
Le mécanisme de l'hydrolyse oxydante est donné ci-après :

FIGURE 61 – Mécanisme réactionnel de l'hydrolyse oxydante menant au composé **45**.

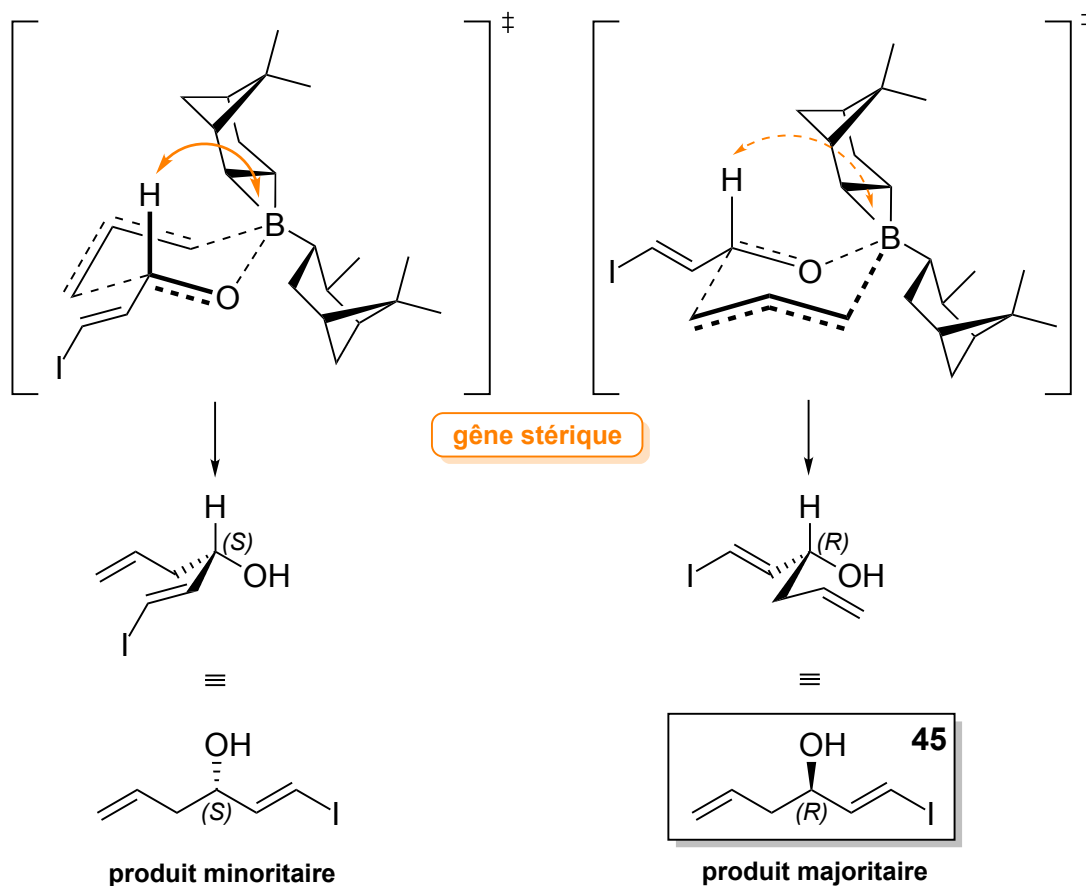
60. Le mécanisme de formation du composé **38** est donné ci-après :

FIGURE 62 – Mécanisme réactionnel menant au composé **38**.

61. Le produit obtenu, après hydrolyse oxydante, à partir de **43** et **44**, admet pour structure :

FIGURE 63 – Structure du composé obtenu par réaction entre **43** et **44** après hydrolyse oxydante.

Pour justifier la formation majoritaire de **45**, on se propose de raisonner sur les états de transition en utilisant le modèle stéréochimique de Zimmermann-Traxler. Les deux états de transition sont images l'un de l'autre par un miroir plan, ce qui est équivalent à inverser les approches planaires de l'aldéhyde et de l'organoborane. On pourra alors remarquer que le proton aldéhydique est confronté à une gêne stérique due au groupement méthyle sur le cycle dont la contribution énergétique à l'énergie de l'état de transition est variable selon les deux approches. L'approche de l'organoborane par la face avant et de l'aldéhyde par la face arrière présente une gêne stérique plus faible ce qui rend l'état de transition plus bas en énergie : de fait, sous contrôle cinétique, le produit issu de cette approche est majoritairement formé. En étudiant les produits obtenus après hydrolyse oxydante et en les dépliant convenablement, on montre que le produit **45** est bien issu de l'approche la plus énergétiquement favorable, justifiant ainsi l'énantiosélectivité de la réaction.

FIGURE 64 – Discrimination énergétique des états de transition menant à **45** et à son énantiomère minoritaire.

3.2 Composés à symétrie C_2 et réaction d'aldolisation énantiosélective

3.2.1 Réaction d'aldolisation

62. Pour synthétiser l'aldol **46** sous forme d'un mélange racémique à partir de **36** et **37**, on peut mettre en oeuvre les conditions opératoires suivantes :

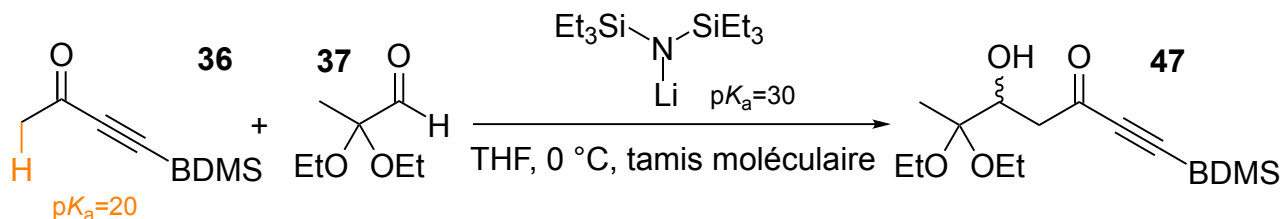


FIGURE 65 – Conditions opératoires pour l'obtention de **46** à partir de **36** et **37**.

Seule la cétone présente un hydrogène particulièrement labile dont le pK_a du couple est de l'ordre de 20. Pour une déprotonation quantitative, on propose un amidure, le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium dans le THF (tétrahydrofurane), présentant un couple de $pK_a \approx 30$. Le milieu réactionnel, rendu anhydre par utilisation d'un tamis moléculaire piégeant les molécules d'eau², est maintenu à 0°C pour empêcher tout emballement de la réaction, très exothermique. Le choix du THF se justifie quant à lui par son inertie vis-à-vis de la base tout en assurant sa solvation du fait de son caractère polaire.

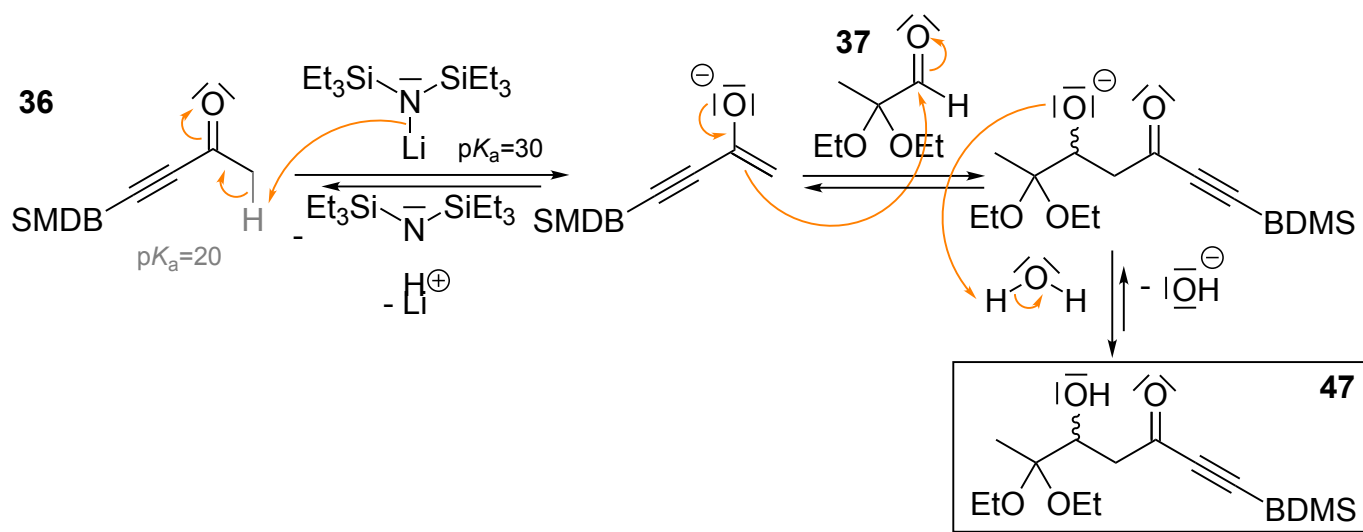


FIGURE 66 – Mécanisme réactionnel de formation de **46** à partir de **36** et **37**.

Dans le milieu réaction, deux électrophiles sont en compétition, à savoir l'aldéhyde et la cétone. Si seule la cétone est énolisable, l'addition de l'énolate pourrait alors s'effectuer sur l'un ou l'autre (ou les deux) carbone(s) électrophile(s). Pour autant, l'aldéhyde présente une orbitale basse vacante plus basse en énergie que la cétone, ce qui en fait un meilleur électrophile. De fait, l'addition de l'énolate se fait majoritairement sur l'aldéhyde, justifiant ainsi la chimiosélectivité de la réaction.

2. Le THF est particulièrement hydrophile.

63. D'un point de vue macroscopique, en absence de réactifs, activateur ou catalyseur chiral, il n'est pas envisageable de former un mélange qui ne serait pas racémique. D'un point de vue microscopique et statistique, l'addition sur l'aldéhyde (localement plan) s'effectue avec la même probabilité quel que soit le plan d'approche, d'où l'obtention d'un mélange racémique.

3.2.2 Préparation du catalyseur

64. Le composé 48, de formule brute $C_9H_{12}O_3$ admet pour structure :

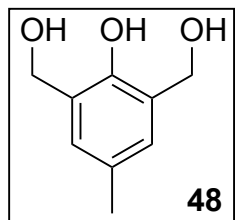


FIGURE 67 – Structure du composé 48.

Le mécanisme de formation du composé obtenu avant acidification par l'acide éthanoïque est donné ci-après :

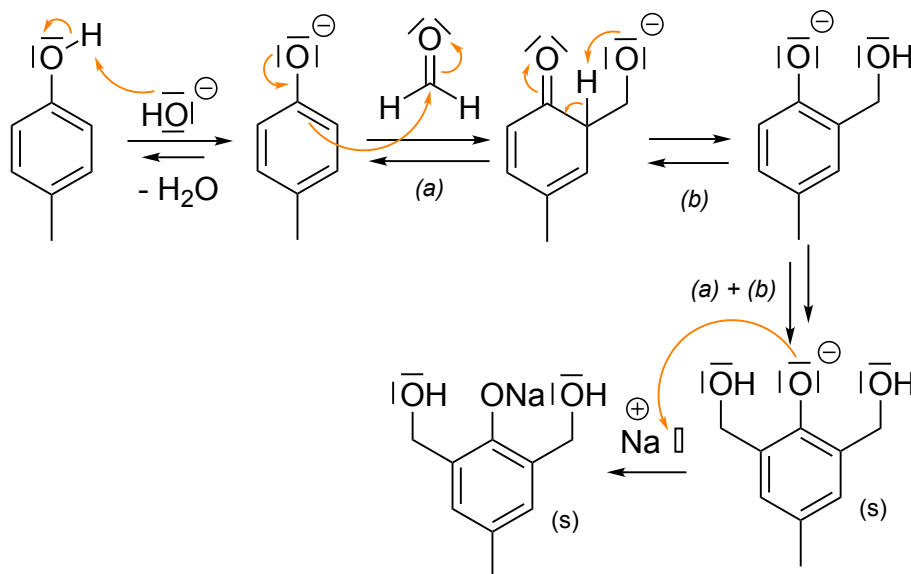
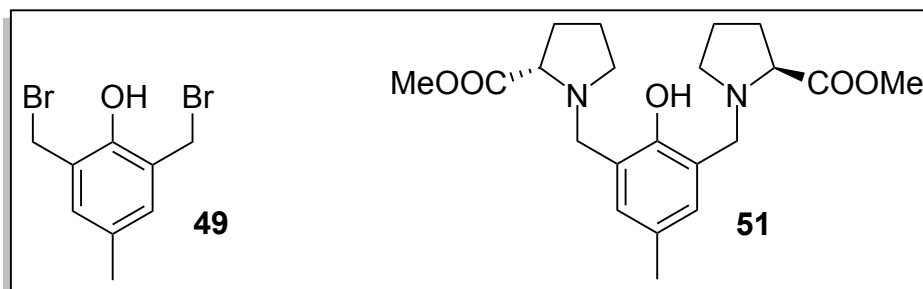


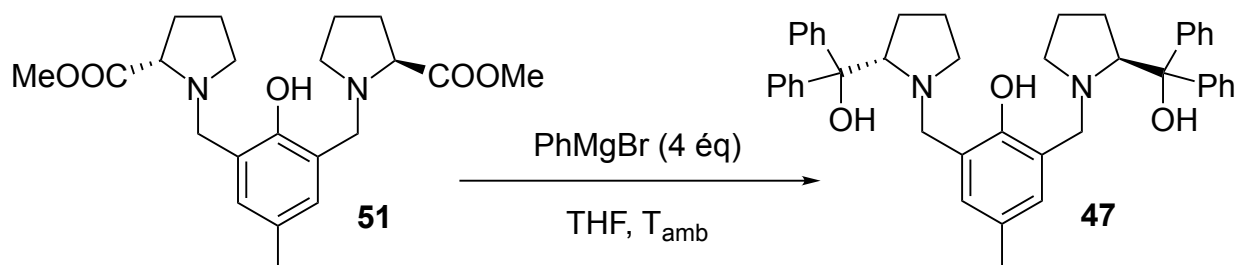
FIGURE 68 – Mécanisme de formation du composé obtenu avant acidification par l'acide éthanoïque.

Le groupement hydroxyle est un groupement donneur, qui favorise les produits *para* et *ortho* devant les produits *méto*, d'après la règle de ADLER, justifiant ainsi la régiosélectivité observée. La seconde alkylation est d'ailleurs favorisée par l'enrichissement électronique du cycle par la première alkylation.

65. Les composés 39 et 51 admettent pour structures respectives :

FIGURE 69 – Structure des composés 39 et 51.

66. 47 peut être formé par addition nucléophile du bromure de phénylmagnésium sur le diester 51. Une telle réaction nécessite des conditions opératoires spécifiques : solvant base de Lewis comme le THF pour stabiliser l'organomagnésien et anhydre pour empêcher son hydrolyse d'où le recours à un éventuel tamis moléculaire et à une garde à chlorure de calcium pour limiter l'humidité au sein du montage. La réaction sera menée à température ambiante avec un bain de glace à proximité pour prévenir tout emballement de la réaction.

FIGURE 70 – Réactif et conditions opératoires pour passer de 51 à 47.

67. On se propose d'interpréter les résultats expérimentaux les uns après les autres.

Formation de 52. Compte tenu de la quantité de diéthylzinc (II) introduite lors de la synthèse de 52, il semblerait que 3 équivalents de gaz - *a priori* de l'éthane - soient libérés sur les 4 équivalents disponibles. Ce constat est à mettre en relation avec la structure 52 qui intègre un groupement éthyle sur un ion zinc (II) justifiant ainsi le volume de gaz libéré.

Réaction de 52 avec l'eau. Après réaction avec un équivalent d'eau, il y a libération d'un équivalent de gaz, à nouveau sans doute de l'éthane, permettant de supposer que l'eau s'est substitué au groupement éthyle pour se complexer au zinc (II). *D'après les analyses par spectrométrie de masse des auteurs (non données dans le sujet), il semblerait que le complexe se dimérise et que la structure du dimère s'organise autour d'un pont oxo entre les deux ions zinc (II) de deux structures initiales.*

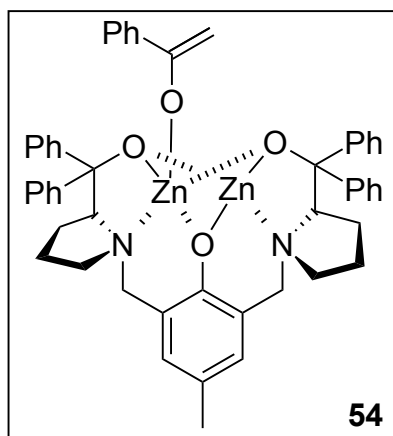
Formation de 53. L'élucidation du composé 53 passe par l'analyse du spectre de masse et en particulier des pics moléculaires présentant des rapports m/z entre 820 et 835 unités. Compte tenu des informations du sujet, seule la variabilité isotopique est à prendre en compte. Avec des pics moléculaires à 823, 825, 827, 829 et 831, on retrouve bien toutes les possibilités de masse moléculaires associés à la présence des différents isotopes de l'atome de zinc :

Masse moléculaire	Nombre de $^{64}_{30}\text{Zn}$	Nombre de $^{66}_{30}\text{Zn}$	Nombre de $^{68}_{30}\text{Zn}$
823	2	0	0
825	1	1	0
827	1 (ou 0)	0 (ou 2)	1 (ou 0)
829	0	1	1
831	0	0	2

TABLE 5 – Analyse des pics moléculaires du spectre de masse de **53**.

Pour établir la formule brute de **53**, signalons dans un premier temps la formule brute de **52** établie à partir de sa structure : **52** admet pour formule brute $\text{C}_{45}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_3\text{Zn}_2$, ce qui correspondrait à un premier pic moléculaire - en ne considérant que l'isotope ^{64}Zn - de 792. Sachant que les masses moléculaires de l'acide acétique et de l'éthane sont respectivement de 60 et de 30, force est d'admettre que la transformation de **52** en **53** passe également par la libération d'éthane et l'intégration de l'acide acétique dans la structure. Il conviendra de noter qu'avec de telles considérations, le pic moléculaire attendu se situe à 822 et non 823 : en réalité, le pic moléculaire est en fait le pic associé à la structure chargée $\text{M} - \text{H}^+$ dont la masse moléculaire est bien augmenté de 1 par rapport au pic dû à M . On peut donc proposer la formule brute $\text{C}_{45}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5\text{Zn}_2$ pour **53**.

Formation de 54. À nouveau, l'équivalent de gaz libéré laisse suggérer la libération d'éthane au profit de l'intégration de la phényléthanone. On peut alors proposer la structure suivante pour l'espèce **54** en prenant en compte l'oxophilie du zinc (II).

FIGURE 71 – Structure spatiale de l'espèce **54**.

3.2.3 Aldolisation en présence du catalyseur

68. Une proposition de cycle catalytique mis en jeu dans le cadre de l'aldolisation croisée est proposé ci-après :

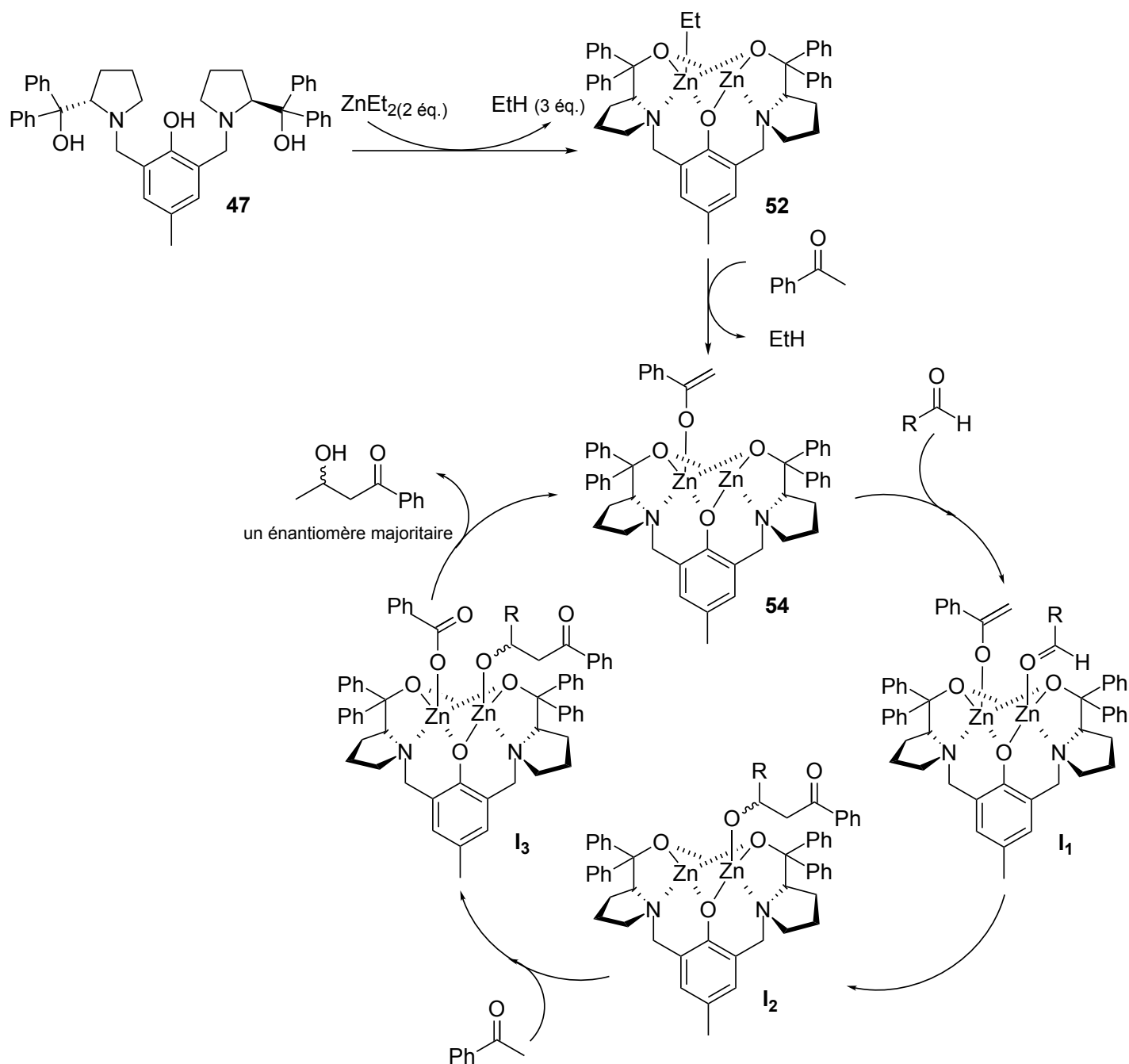


FIGURE 72 – Cycle catalytique de l'aldolisation croisée.

69. Le rôle des atomes de zinc est double : leur proximité spatiale fait en sorte qu'un d'eux permet de former l'énolate nécessaire à l'aldolisation tandis que l'autre assure la coordination de l'aldéhyde de sorte à favoriser une approche plutôt qu'une autre, rendant ainsi la réaction énantiosélective.
70. L'énantiosélectivité de la réaction se justifie par l'attaque favorisée d'un côté du plan de l'aldéhyde du fait de la coordination avec le zinc : on pourra notamment remarquer dans le cadre de la représentation ci-après que l'énolate s'additionne par l'arrière sur l'aldéhyde dont la géométrie est bloquée.

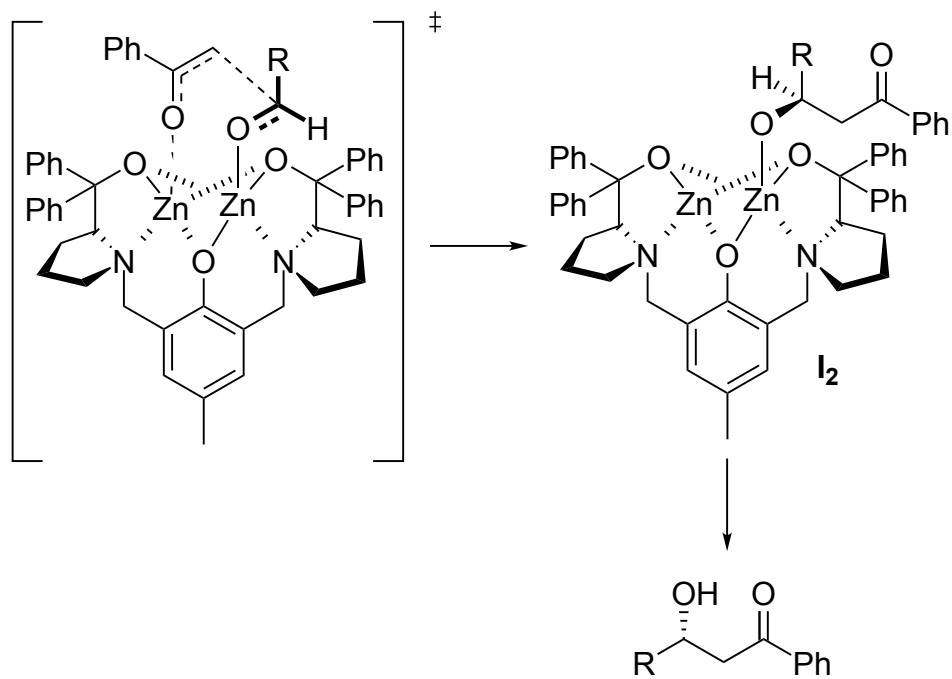


FIGURE 73 – Justification de l'énantiosélectivité de l'aldolisation croisée.