

SESSION 2016

AGRÉGATION CONCOURS EXTERNE

Section : PHYSIQUE-CHIMIE
Option : CHIMIE

COMPOSITION DE CHIMIE

Durée : 5 heures

Calculatrice électronique de poche – y compris calculatrice programmable, alphanumérique ou à écran graphique – à fonctionnement autonome, non imprimante, autorisée conformément à la circulaire n° 99-186 du 16 novembre 1999.

L'usage de tout ouvrage de référence, de tout dictionnaire et de tout autre matériel électronique est rigoureusement interdit.

Dans le cas où un(e) candidat(e) repère ce qui lui semble être une erreur d'énoncé, il (elle) le signale très lisiblement sur sa copie, propose la correction et poursuit l'épreuve en conséquence.

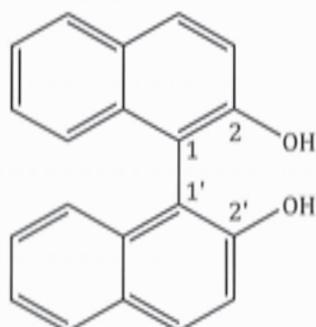
De même, si cela vous conduit à formuler une ou plusieurs hypothèses, il vous est demandé de la (ou les) mentionner explicitement.

NB : *La copie que vous rendrez ne devra, conformément au principe d'anonymat, comporter aucun signe distinctif, tel que nom, signature, origine, etc. Si le travail qui vous est demandé comporte notamment la rédaction d'un projet ou d'une note, vous devrez impérativement vous abstenir de signer ou de l'identifier.*

Tournez la page S.V.P.

Autour du BINOL

Le [1,1'-binaphtalène]-2,2'-diol, appelé BINOL, a été préparé initialement sous la forme d'un mélange racémique par VON RICHTER en 1873. Depuis cette date, différentes méthodes de préparation du BINOL racémique ont été étudiées. La structure moléculaire du BINOL révèle une chiralité axiale de symétrie C₂.



[1,1'-binaphtalène]-2,2'-
diol **1**
(BINOL **1**)

Le BINOL énantiomériquement pur a été synthétisé pour la première fois en 1926 et son potentiel en tant que ligand dans la catalyse organométallique a été démontré pour la première fois en 1979 par Ryoji NOYORI (Prix NOBEL 2001) dans la réduction des cétones et des aldéhydes aromatiques. En effet, la flexibilité conformationnelle du BINOL lui permet de se complexer aisément à de nombreux centres métalliques, conduisant ainsi à la formation de catalyseurs organométalliques utilisables en synthèse énantiosélective.

Le BINOL peut conduire à toute une série de dérivés par des substitutions appropriées sur l'un ou les deux noyaux aromatiques. Les composés dérivés du BINOL ont montré une grande efficacité pour une très vaste gamme d'applications, que ce soit à l'échelle stœchiométrique ou substœchiométrique (complexes de l'aluminium (III) pour la réduction énantiosélective de composés carbonylés, complexes de lanthanides pour l'époxydation énantiosélective d' α -énones ou encore complexes du titane (IV) pour des réactions de DIELS-ALDER énantiosélectives). Depuis 1990 les stéréo-isomères du BINOL ou de ses dérivés comptent parmi les ligands les plus utilisés dans les réactions énantiosélectives.

Ce sujet s'intéresse au BINOL et à ses dérivés. Il comporte trois parties indépendantes portant sur une étude de la structure chirale du BINOL, sur différentes méthodes de préparation du BINOL, notamment énantiosélectives, et sur l'utilisation de BINOLS énantiomériquement enrichis en synthèse.

Plan

I. Étude structurale du BINOL

II. Préparation de BINOLS énantiomériquement enrichis

II.A. Préparation par dimérisation radicalaire du 2-naphtol

II.A.1. Étude du mécanisme de la réaction de couplage

II.A.2. Influence de l'amine et des proportions relatives des réactifs

II.A.3. Étude d'une préparation énantiosélective

II.B. Préparation par dédoublement d'un mélange racémique de BINOLS

III. Utilisation de BINOLS énantiomériquement enrichis en synthèse

III. A. La réaction carbonyle-ALDER-ène

III. B. Synthèse d' α -hydroxyesters énantiomériquement enrichis

III. C.. Synthèse totale formelle de la laulimalide

Cette étude s'appuie notamment sur les articles suivants :

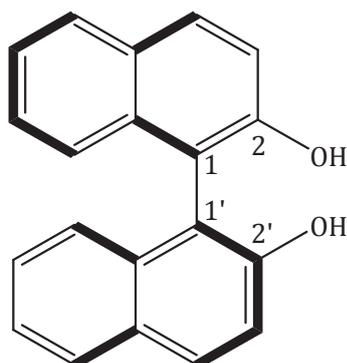
- *BINOL: A Versatile Chiral Reagent*. Brunel, J-M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 857-897.
- *Racemization Barriers of 1,1'-Binaphthyl and 1,1'-Binaphthalene-2,2'-diol: A DFT Study*. Meca, L. ; Reha, D. and Havlas Z. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5677-5680.
- *On the mechanism of the formation of (S)-(-)-(1,1'-binaphtalene)-2,2'-diol via Copper(II)-amine complexes*. Brussee, J. ; Groenendijk, JLG. ; Koppele, J-M. and Jansen ACA. *Tetrahedron* **1985**, 41, 3313-3319.
- *Oxidative Coupling Reactions of Phenols with FeCl₃ in the Solid State*. Toda, F. ; Tanaka, K. and Iwata, S. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 3007-3009.
- *A New and Efficient Method for the Resolution of 1,1'-Binaphthalene-2,2'-diol*. Brunel, J-M. and Buono, G. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7313-7314.
- *Catalytic Asymmetric Glyoxylate-Ene Reaction : a Practical Access to α -Hydroxy Esters in High Enantiomeric Purities*. Mikami, K. ; Terada, M. and Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3949-3954.
- *The Mechanism of Lewis Acid Catalyzed Ene Reactions*. Snider, B. B. and Ron, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 8160-8164.
- *Chiral Titanium Complex-Catalyzed Carbonyl-Ene Reaction with Glyoxylate : Remarkable Positive Nonlinear Effect*. Mikami, K. and Terada, M. *Tetrahedron*, **1992**, 48, 5671-5680.
- *Grubbs' RCM in the Total Synthesis of the Microtubule Stabilizing Drug Laulimalide*. Mulzer J. ; Öhler, E ; Enev V. S. and Hanbauer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344.
- *A chirally catalysed ene reaction in a novel formal total synthesis of the antitumor agent laulimalide*. Pitts, M. R. and Mulzer, J. *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43, 8471-8473.

Le candidat attachera une grande importance à la clarté, la précision et la concision des réponses qui devront être justifiées avec soin.

Lorsqu'il est demandé d'écrire la structure d'un composé, celle-ci devra comporter tous les substituants, sans omettre la stéréochimie lorsqu'elle est connue. L'écriture des mécanismes réactionnels devra être réalisée avec la plus grande précision possible ; dans un souci de gain de temps, cette écriture pourra se faire avec des groupes génériques pour figurer les parties non réactives des espèces.

I. Étude structurale du BINOL

Le BINOL **1** a la particularité de présenter une source de chiralité non classique, provenant de la rotation empêchée, à température ambiante, autour de la liaison carbone-carbone 1-1'. Cela conduit à l'existence de deux énantiomères dont l'un est représenté ci-après (pour davantage de visibilité, les traits pleins indiquent une orientation des liaisons vers le lecteur).



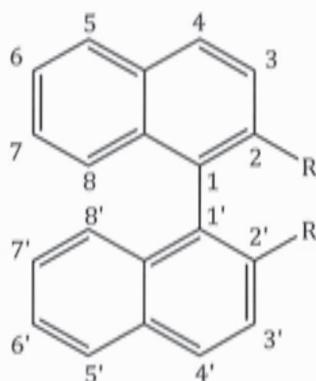
(S)-(-)-BINOL **1**

1. Représenter le (R)-(+)-BINOL **1**. Indiquer ce que signifie le préfixe (-) et décrire de manière claire et concise la manière dont il est déterminé. De même, expliciter l'attribution du stéréodescripteur (S).
2. Rappeler la définition d'une entité chirale, et proposer deux exemples de molécules chirales présentes énantiomériquement pures dans la nature.
3. Préciser le sens de l'expression « chiralité axiale ». Indiquer de quel type de stéréoisomérisation il s'agit. Donner un autre exemple de molécule présentant une chiralité axiale.

L'étude expérimentale de la vitesse de racémisation du (S)-(-)-BINOL **1** s'effectue selon le protocole suivant : une solution de 25 mg de (S)-(-)-BINOL **1** dans le diphenyléther est placée dans un tube à essai et chauffée à 220°C à l'aide d'un bain d'huile. À intervalles de temps réguliers, un échantillon de solution est analysé par chromatographie en phase gaz sur phase stationnaire chirale pour déterminer l'excès énantiomérique du BINOL. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Temps (min)	0	40	80	120	∞
Excès énantiomérique (<i>ee</i>)	94	55,5	36	24,5	?

- Sachant que l'excès énantiomérique d'un composé énantiomériquement pur est de 100 % et celui d'un mélange racémique de 0 %, déterminer les proportions des énantiomères présents dans le mélange à l'instant initial. Commenter.
- Déterminer la valeur de l'excès énantiomérique au bout d'un temps très grand.
- À l'aide d'un modèle cinétique approprié, proposer une loi de vitesse rendant compte de l'évolution temporelle de l'excès énantiomérique et déterminer la valeur de la constante de vitesse de la réaction de racémisation, ainsi que du temps de demi-réaction associé, à 220°C.
- Sachant qu'à 195°C le temps de demi-réaction est de 270 minutes, estimer l'énergie d'activation de la réaction de racémisation, appelée barrière énergétique de rotation.
- Estimer le temps de demi-réaction à 25°C et commenter la valeur obtenue.
- Cette étude cinétique n'est pas pertinente dans le cas du 1,1'-binaphtyle **2**. Proposer une interprétation.



R = OH BINOL **1**

R = H 1,1'-binaphtyle **2**

- Grâce à une modélisation quantique, la barrière énergétique de rotation du 1,1'-binaphtyle **2**, en solution dans le benzène à 44°C, a pu être calculée et sa valeur estimée à environ 100 kJ.mol⁻¹. En déduire une interprétation aux phénomènes de rotation empêchée des systèmes binaphtyle.
- Expérimentalement, il a été constaté une racémisation du (S)-(-)-BINOL **1** lorsqu'il est placé en milieu assez basique. Proposer une interprétation et estimer la valeur du pH à ne pas dépasser pour éviter une perte de la pureté énantiomérique.

La détermination des longueurs des liaisons entre atomes de carbone du BINOL **1** a pu être réalisée à l'état solide par diffraction des rayons X. Certaines de ces valeurs sont consignées dans le tableau ci-dessous.

Liaison	Longueur (pm)
C(1)-C(1')	148,9
C(1)-C(2)	138,8
C(2)-C(3)	141,5
C(3)-C(4)	135,5

12. Comparer ces longueurs de liaisons aux ordres de grandeur généralement attribués aux liaisons simples et doubles entre atomes de carbone.
13. Proposer une interprétation de la longueur de la liaison C(1)-C(1').

II. Préparation de BINOLS énantiomériquement enrichis

II. A. Préparation par dimérisation radicalaire du 2-naphtol

La méthode la plus communément utilisée pour la préparation du BINOL **1** racémique est la dimérisation oxydante (couramment appelée couplage oxydant) du 2-naphtol en présence d'agents de couplage comme FeCl₃, TiCl₄ ou encore grâce à des complexes du cuivre(II) mis en présence d'amines. Cette méthode présente l'avantage de pouvoir faire varier la quantité et la nature de l'amine, pour notamment introduire un élément de chiralité.

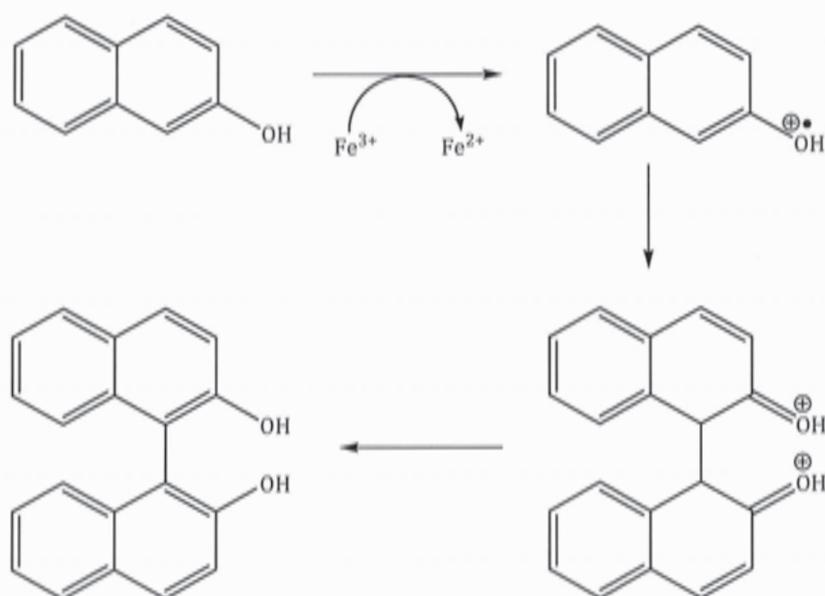
L'analyse de cette méthode sera limitée aux complexes du cuivre et portera sur l'étude du mécanisme de la réaction de couplage et sur l'influence de l'amine et des proportions relatives des réactifs introduits.

Le protocole de préparation généralement mis en œuvre est le suivant : dans 10 mL de méthanol sont dissous 6 mmol de nitrate de cuivre(II), ainsi qu'une certaine quantité d'amine. Après 30 minutes d'agitation, le 2-naphtol est ajouté et le volume de la solution ajusté à 60 mL avec du méthanol. Après 20 heures de réaction, un précipité brun apparaît et l'ajout de 40 mL d'acide chlorhydrique permet sa dissolution. Après addition de 100 mL d'eau distillée le BINOL racémique **1** précipite et est recueilli par filtration, puis séché sous pression réduite.

II.A.1 Étude du mécanisme de la réaction de couplage

On se propose d'étudier le mécanisme de la réaction de couplage en présence de complexes du cuivre par analogie avec celui proposé dans le cas d'un couplage en présence de chlorure de fer(III).

Ce dernier est schématisé de manière succincte ci-dessous :



14. Expliquer le fait que le 2-naphtol subisse aisément une oxydation monoélectronique menant à un radical alcoyle.
15. Dans le cas de la préparation réalisée en présence de cuivre(II), il a été montré que le précipité brun observé est un complexe plan-carré du cuivre(II). Proposer un mécanisme permettant de rendre compte de la formation du BINOL en présence du système Cu(II)/amine.
16. Indiquer le(s) rôle(s) de l'amine ajoutée dans cette préparation.
17. Justifier la dissolution du précipité brun lors de l'ajout d'acide chlorhydrique.

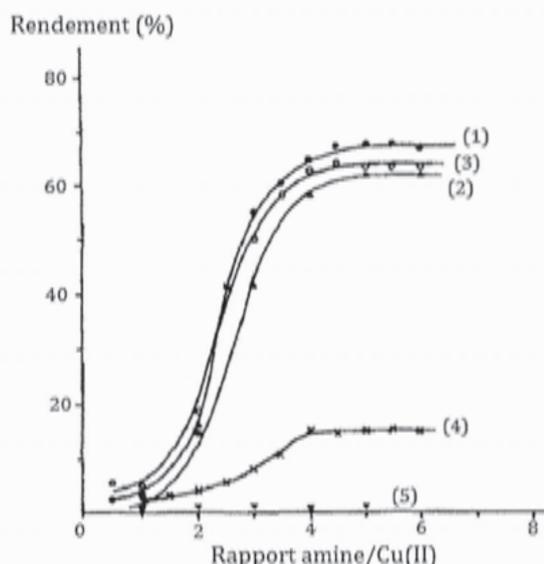
II.A.2. Influence de l'amine et des proportions relatives des réactifs

Lors de la mise au point de la méthode de préparation, de nombreuses amines ont été testées afin d'optimiser les conditions d'obtention du BINOL. Le tableau ci-dessous présente différentes amines utilisées, ainsi que les pK_A des couples acide-base correspondants :

Amine	Structure	Nom	pK_A à 25°C
(1)	$H_3C-CH_2-NH_2$	éthylamine	10,8
(2)	$C_6H_5-CH_2-NH_2$	benzylamine	9,3
(3)	$C_6H_5-CH(CH_3)-NH_2$	α -méthylbenzylamine	9,8
(4)	$(CH_3-CH_2)_2NH$	diéthylamine	10,5
(5)	$(CH_3-CH_2)_3N$	triéthylamine	11,0

Dans un premier temps, différentes quantités d'amine ont été ajoutées à un mélange composé de 6 mmol de nitrate de cuivre(II) et de 6 mmol de 2-naphtol. Après traitement et purification, les rendements en BINOL ont été déterminés et les courbes ci-après représentent l'évolution du

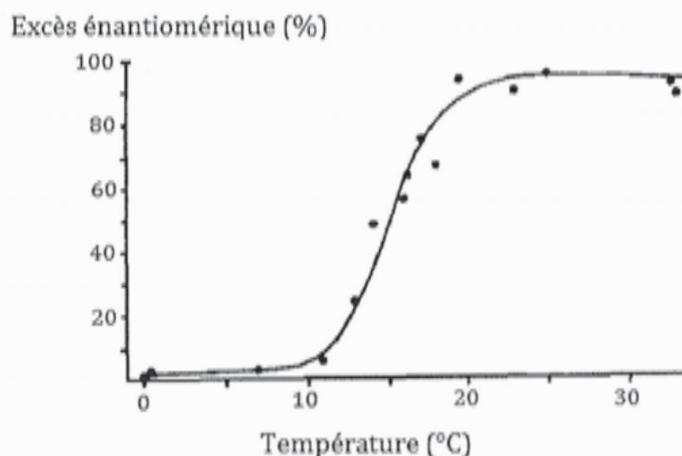
rendement en fonction de la quantité d'amine ajoutée (rapport molaire amine/Cu(II), les numéros renvoient aux numéros des amines dans le tableau ci-dessus).



18. Dédurre de ces courbes le(s) facteur(s) d'influence sur le rendement.
19. Déterminer les proportions relatives optimales amine/Cu(II). Proposer une interprétation.
20. Justifier le fait que les proportions relatives optimales Cu(II)/2-naphtol soient de 2/1.
21. Conclure sur les proportions optimales Cu(II)/amine/2-naphtol.

II.A.3. Étude d'une préparation énantiométrique

Une fois les conditions opératoires optimales déterminées, des essais de préparation énantiométrique ont été mis en œuvre. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec la 1-phénylpropan-2-amine **3** de stéréo descripteur (*S*). Avec cette amine, il a été observé de très bons rendements chimiques (supérieurs en général à 98 %), ainsi qu'une très grande dépendance de l'excès énantiométrique avec la température. Le graphe représentant l'évolution de l'excès énantiométrique (en faveur du (*S*)-(-)-BINOL) en fonction de la température est présenté ci-après.



22. Représenter la (2S)-(+)-1-phénylpropan-2-amine **3**.
23. Le nom usuel de cette amine est l'amphétamine. Indiquer le contexte dans lequel elle est souvent citée.
24. Indiquer comment évolue généralement l'excès énantiomérique lors d'une augmentation de la température. L'effet de la température observé lors de cette préparation est-il compatible avec une stéréosélectivité induite lors de la création de la liaison C(1)-C(1') ? Justifier.

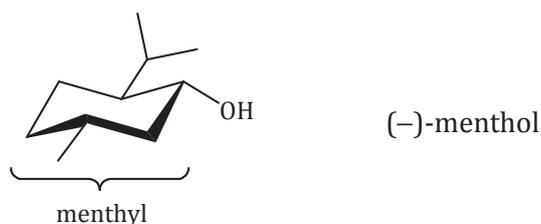
Afin de comprendre l'origine de cette remarquable stéréosélectivité, des chercheurs ont réalisé deux expériences supplémentaires à partir de BINOL racémique. Dans un premier temps, l'amine (2S)-(+)-1-phénylpropan-2-amine **3** est dissoute à 25°C sous atmosphère inerte dans le méthanol avec du chlorure de cuivre(II), puis une solution de BINOL racémique est ajoutée. Après 20 heures de réaction, le précipité brun est filtré, traité et analysé. Il apparaît que le solide obtenu à la suite des différents traitements est constitué à 89 % de (S)-(-)-BINOL et à 11 % de (R)-(+)-BINOL. La même expérience, réalisée ensuite à 0°C, conduit dans le précipité et dans le filtrat à un mélange racémique.

25. Proposer une interprétation rendant compte des résultats de ces deux expériences supplémentaires. Il n'est pas attendu de justifier la raison pour laquelle l'isomère(S)-(-) du BINOL est obtenu majoritairement.
26. Les auteurs ont initialement présenté leurs travaux sous le titre "*A Highly Stereoselective Synthesis Of (-)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-Diol*", avant d'en critiquer eux-mêmes la pertinence. Proposer, en langue française, un titre plus approprié aux phénomènes chimiques mis en jeu, et justifier votre choix.

Si la préparation énantiosélective à proprement parler de BINOLS énantiomériquement purs semble délicate, il existe de nombreuses méthodes de dédoublement de mélanges racémiques de BINOLS.

II.B. Préparation par dédoublement d'un mélange racémique de BINOLS

La préparation de BINOLS énantiomériquement purs par dédoublement est étudiée depuis la fin des années 1980, mais les rendements et les puretés énantiomériques obtenus sont longtemps restés faibles, eu égard aux coûts des agents de dédoublement utilisés. Dans les années 1990, une équipe française a développé une technique de dédoublement utilisant le (-)-menthol. Dans toute cette partie on pourra se servir de l'abréviation « menthyl » pour simplifier les structures.



27. Déterminer le nombre de stéréo-isomères du (-)-menthol.
28. Donner le nom systématique du (-)-menthol, en précisant les descripteurs stéréochimiques des centres stéréogènes.
29. Proposer des raisons à l'utilisation du (-)-menthol dans le cadre d'une chimie écologiquement responsable.

L'agent de dédoublement est préparé de la façon suivante : une solution de trichlorure de phosphore PCl_3 (38 mmol dans 10 mL de tétrahydrofurane THF) est ajoutée goutte à goutte sous atmosphère de diazote à une solution de (-)-menthol (38 mmol dans 10 mL de THF). Après une heure d'agitation à température ambiante le composé **4** de formule brute $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{OP}$ est obtenu et utilisé sans purification. L'analyse par Résonance Magnétique Nucléaire du phosphore (RMN ^{31}P , 100 MHz dans CDCl_3) montre un unique signal à 175,1 ppm. La solution de **4** (38 mmol dans le THF) est lentement ajoutée à une solution de triéthylamine (78 mmol dans 20 mL de THF), plongée dans un bain de glace. Une fois l'addition terminée, l'ensemble est agité 15 minutes à température ambiante puis le BINOL **1** racémique (38 mmol) est ajouté. Après quelques minutes d'agitation, le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite pour conduire à une huile jaune. Après un traitement adéquat du brut réactionnel suivi d'une séparation chromatographique, les composés **5a** et **5b** sont obtenus séparément avec des rendements respectifs de 96 % et 91 % relativement aux quantités de matière pouvant être obtenues. Les spectres de RMN ^{31}P de **5a** et **5b** (100 MHz dans CDCl_3) montrent chacun un unique signal, respectivement à 149,88 et 153,91 ppm.

30. Donner la structure du composé **4** et proposer un mécanisme pour sa formation.
31. Lors de l'addition de la solution de **4** dans la solution de triéthylamine, un solide blanc est formé. Indiquer sa nature.
32. Donner la structure des composés **5a** et **5b** et préciser la relation qui les lie.
33. Déterminer les masses de composés **5a** et **5b** obtenues lors de cette préparation.
34. Interpréter la variation du déplacement chimique du phosphore lors du passage de **4** à **5a** et **5b**.
35. Proposer une expérience pour s'assurer de la pureté stéréochimique des composés **5a** et **5b**.

Les deux composés **5a** et **5b** sont alors traités chacun séparément selon le protocole suivant. À une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène H_2O_2 (20 mL, 30 % en masse) est ajouté le composé **5a** (resp. **5b**) (18 mmol). Après une heure d'agitation à température ambiante, extraction au diéthyléther, séchage sur sulfate de sodium, filtration et évaporation du solvant sous pression réduite, le composé **6a** (resp. **6b**) est obtenu sous la forme d'un solide cristallin avec un rendement de 95 % (resp. 94 %). L'analyse par RMN ^{31}P (100 MHz, CDCl_3) montre la présence d'un seul signal à $-1,03$ ppm (resp. $3,86$ ppm). Enfin, le composé **6a** (resp. **6b**) est mis en solution sous atmosphère de diazote dans le THF (17 mmol dans 20 mL de THF), refroidi à l'aide d'un bain de glace, puis du tétrahydroaluminate de lithium (85 mmol) est ajouté par petites portions. Après deux heures de réaction, une solution aqueuse diluée d'hydroxyde de sodium est ajoutée, en veillant à ce que la valeur du pH ne dépasse jamais 8. Après extraction au dichlorométhane CH_2Cl_2 , séchage sur sulfate de sodium et évaporation des solvants sous pression réduite, le BINOL **1** est obtenu sous la forme d'un mélange lévogyre (resp. dextrogyre) avec un rendement de 81 % (resp. 85 %).

36. Donner la structure des composés **6a** et **6b**.
37. Interpréter, à l'aide d'un argument simple, l'importante modification du déplacement chimique du phosphore entre les composés **5a/5b** et **6a/6b**.
38. Justifier pourquoi la valeur du pH doit absolument rester inférieure à 8 lors de l'ajout de la solution aqueuse d'hydroxyde de sodium.
39. Expérimentalement, la mesure du pouvoir rotatoire du BINOL **1** obtenu à partir du composé **6a** a donné une déviation de $-32,4$ degrés (à une concentration égale à $1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ dans le THF, dans une cellule de 10 cm de longueur). Le (S)-(-)-BINOL a un pouvoir rotatoire spécifique de $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34,3 \text{ degré}\cdot\text{dm}^{-1}\cdot\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$. Déterminer l'évolution de l'excès énantiomérique obtenu lors de ce dédoublement racémique.
40. Indiquer à quelle étape s'effectue le dédoublement du mélange racémique.

III. Utilisation des BINOLS énantiomériquement enrichis en synthèse

Avec la mise au point de méthodes de préparation efficaces de BINOLS énantiomériquement enrichis, de nombreuses équipes de chercheurs ont cherché à intégrer ces molécules chirales dans des processus stéréosélectifs. Ainsi les BINOLS ont-ils trouvé naturellement leur place dans des transformations organiques comme l'aldolisation, l'allylation de dérivés carbonyles, les réactions de DIELS-ALDER et hétéro DIELS-ALDER, certaines réactions 1,3-dipolaires ou encore la réaction de FRIEDEL ET CRAFTS.

Cette partie va s'intéresser à la réaction ALDER-ène, pour laquelle les dérivés du BINOL se sont avérés particulièrement intéressants et riches en applications.

III.A. La réaction carbonyle-ALDER-ène

Dès 1943, Kurt ALDER commence à étudier de manière systématique les réactions impliquant l'activation de liaisons carbone-hydrogène et la transposition de liaisons doubles carbone-carbone. Il découvre alors la transformation qu'on appellera la réaction ALDER-ène, et qui s'avèrera être l'une des méthodes de formation de liaisons carbone-carbone les plus efficaces et modulables qui soit, tant la structure des réactifs peut être variée. La réaction ALDER-ène, activée thermiquement, est très semblable à la réaction de DIELS-ALDER, et se produit entre un énoophile (comportant une liaison C=C et une liaison C-H correctement placées) et un alcène, appelé ène. Pour avoir lieu, cette réaction nécessite en général une température relativement élevée et/ou la présence d'un catalyseur acide de LEWIS.

Ainsi, il a été récemment montré qu'en présence d'un catalyseur à base de zéolithe, la réaction entre le 2-phénylpropène **7** et le méthanal conduit de façon très efficace au 3-phénylbut-3-én-1-ol **8**.

Le protocole mis en œuvre pour cette réaction ALDER-ène est le suivant : l'équivalent de 3 mmol de méthanal encapsulé dans la zéolithe est ajouté à une solution du composé **7** dans le cyclohexane (1 mmol dans 4 mL de solvant). Après une heure de réaction à température ambiante, 5 mL de méthanol sont ajoutés, et après 5 minutes d'agitation, le catalyseur est filtré et lavé avec trois portions de 5 mL de méthanol. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le brut réactionnel est chromatographié sur gel de silice et conduit au produit **8** avec un rendement de 94 %. Dans la publication, on trouve les caractérisations suivantes pour le composé **8** :

- IR (CCl₄, cm⁻¹) : 3628, 3365, 3084, 3059, 3026, 2948, 2880, 1627, 1574, 1495, 1445, 705.
- ¹H RMN (CDCl₃, δ) : 1,47 (s, 1H) ; 2,79 (dt, *J* = 1,4 et 6,5 Hz, 2H) ; 3,73 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H) ; 5,16 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H) ; 5,41 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H) ; 7,25-7,44 (m, 5H).
- ¹³C RMN (CDCl₃, δ) : 38,6 ; 61,0 ; 114,5 ; 126,0 ; 127,6 ; 128,3 ; 140,2 ; 144,7.
- HRMS : calcd for C₁₀H₁₂O (M⁺) 148,0888, found 148,0887.
- Elem. analysis. Calcd for C₁₀H₁₂O : C, 81,04 ; H, 8,16. Found : C, 80,91 ; H, 8,36.

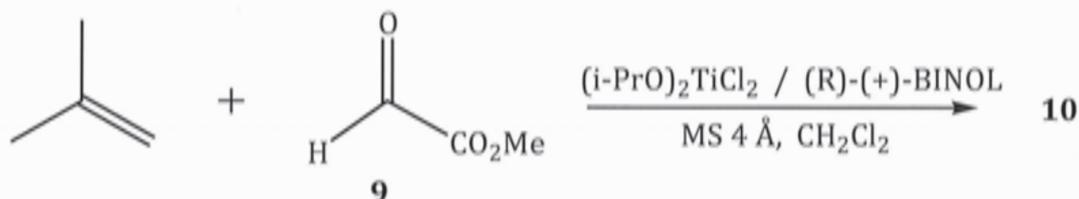
41. Indiquer succinctement la nature des informations fournies pour la caractérisation du composé **8**.

42. Commenter les données IR et attribuer les différents signaux du spectre de RMN ^1H du composé **8**.
43. Schématiser le transfert de doublets de cette réaction ALDER-ène.
44. Indiquer la famille de réactions à laquelle appartient la réaction ALDER-ène. On parle ici précisément de « réaction carbonyle- ALDER-ène ». Justifier cette appellation. La nomenclature donne le label $[2\pi+2\pi+2s]$. Commenter.
45. Proposer un état de transition pour cette réaction et préciser son caractère (tardif ou précoce). Une représentation spatiale est attendue ici.
46. Dans l'optique d'une modélisation théorique, justifier s'il convient d'étudier l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HO) ou la plus basse vacante (BV) pour le composé **7**. Même question pour le méthanal.
47. Préciser le rôle des différents lavages au méthanol.
48. À l'aide d'une analyse rétrosynthétique, proposer une séquence réactionnelle alternative à la réaction carbonyle-ALDER-ène pour la formation du composé **8**. On pourra utiliser le benzène, toute molécule organique comportant au maximum deux atomes de carbone, ainsi que tout composé inorganique ou solvant classique au laboratoire.
49. D'un point de vue synthétique, la décarboxylation des β -cétoacides carboxyliques (par exemple l'acide 3-oxobutanoïque) peut être vue comme une réaction rétro-carbonyle-ALDER-ène. Commenter cette affirmation.

III.B. Synthèse d' α -hydroxyesters énantiomériquement enrichis

Dans cette optique, l'équipe de recherche de MIKAMI au Japon s'est consacrée ces vingt dernières années à la mise en place de variantes de la réaction carbonyle-ALDER-ène, en utilisant judicieusement des composés dérivés du BINOL pour conduire à de nombreux α -hydroxyesters énantiomériquement enrichis, composés-clés pour la synthèse de composés variés d'origine naturelle et de leurs dérivés. L'une d'elle est décrite ci-après.

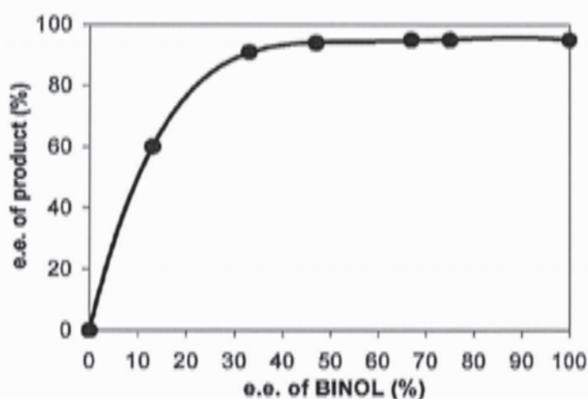
Le 2-méthylpropène réagit avec le glyoxylate de méthyle **9** en présence de $(i\text{-PrO})_2\text{TiCl}_2$ et de (R)-(+)-BINOL (10 mol %) pour conduire à l' α -hydroxyester **10** avec un rendement de 72 %, et un excès énantiomérique de 95 %. Cette réaction se produit en présence de tamis moléculaire 4 Å (MS 4 Å) à $-30\text{ }^\circ\text{C}$, dans le dichlorométhane.



La pureté énantiomérique est mesurée soit par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) sur phase stationnaire chirale, soit en utilisant un agent de décalage en RMN ^1H . La configuration majoritaire du composé **10** a été déterminée par transformation de **10** en acide leucique **11** (ou acide 2-hydroxy-4-méthylpentanoïque) de stéréodescripteur connu *R*.

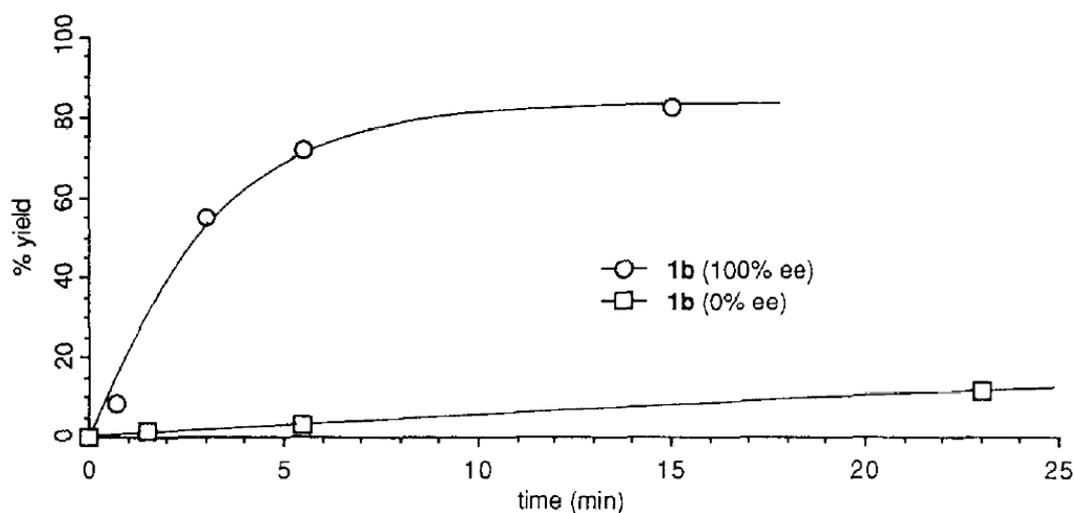
50. Représenter la formule topologique plane du composé **10**, et proposer un mécanisme pour sa formation, en précisant la structure du catalyseur intervenant réellement dans la réaction.
51. Le composé **9** est dit prochiral. Justifier cette dénomination. Donner le nom, en nomenclature systématique, de la face attaquée dans le composé **9**.
52. Proposer une séquence réactionnelle de transformation du produit **10** en (*R*)-acide leucique. En déduire sa configuration absolue majoritaire. L'hypothèse retenue par l'équipe de recherche est celle d'un état de transition de type chaise. Représenter l'état de transition permettant de mener au stéréo-isomère de **10** obtenu majoritairement. La représentation du complexe de titane n'est pas attendue.
53. La présence du groupe caractéristique CO_2Me dans le glyoxylate de méthyle **9** active le dérivé carbonylé par rapport à la situation étudiée précédemment dans la sous-partie III.A. Proposer une interprétation.

À l'occasion de cette analyse méthodologique, les chercheurs ont pu observer un phénomène imprévu. Lors d'une expérience mettant en réaction dans 5,5 mL de dichlorométhane, le 2-phénylpropène (2 mmol), le glyoxylate de méthyle **9** (1 mmol) en présence de $(i\text{-PrO})_2\text{TiCl}_2$ et de BINOL **1** (0,1 mmol) énantiomériquement enrichi (=33,0 % d'*ee* en faveur du (*R*)-(+)-BINOL **1**), le produit **12** a été obtenu après traitement et purification avec un rendement chimique de 92 % et un excès énantiomérique de 91,4 % en faveur du stéréo-isomère *R*. Surprise de ce résultat, l'équipe a entrepris une étude systématique qui a conduit à la courbe ci-après, représentant l'évolution de l'excès énantiomérique mesuré dans le produit final en fonction de l'excès énantiomérique du BINOL **1** introduit initialement.



54. Indiquer ce qui a surpris les chercheurs dans cette expérience et ce qu'ils prévoyaient d'obtenir.
55. Commenter le titre anglais proposé par les auteurs pour l'article présentant ces travaux : *"Remarkable Positive Nonlinear Effect in the Enantioselective Glyoxylate-Ene Reaction Catalyzed by a Chiral Titanium Complex"*
56. Donner la structure du composé **12**.
57. Il existe des réactions présentant un effet non linéaire négatif. Expliquer de façon succincte à quoi il correspond et quelle serait l'allure de la courbe obtenue pour ce type d'effet.

Afin de comprendre les causes d'un tel phénomène, les chercheurs ont effectué des études cinétiques et mesuré les taux de conversion initiaux en fonction du temps, dans les mêmes conditions expérimentales que celles de l'expérience précédente, mais en faisant varier l'excès énantiomérique du BINOL **1** utilisé : deux séries ont été réalisées, l'une en utilisant du (*R*)-(+)-BINOL énantiomériquement pur et l'autre avec du BINOL **1** racémique. Les résultats ont été regroupés dans le graphe ci-après.

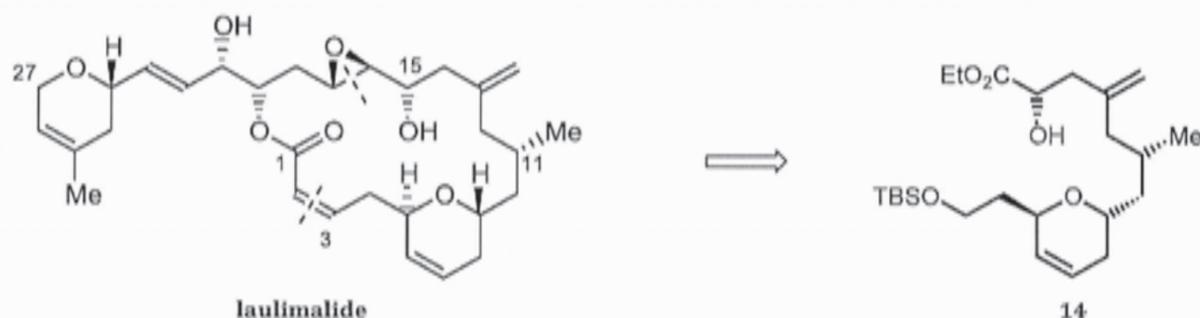


58. Proposer un protocole expérimental pour l'obtention de ces courbes. On dispose de tout matériel courant présent dans un laboratoire de chimie organique (produit, matériel, appareil).
59. Commenter la différence d'activité catalytique du BINOL racémique par rapport à celle du (*R*)-(+)-BINOL.
60. Sachant que les complexes $(RO)_2TiCl_2$ (avec R groupe alkyle ou aryle) sont connus dans la littérature pour former aisément des dimères, représenter de manière simplifiée les différents édifices susceptibles de se former dans le cas du BINOL racémique et préciser leurs relations stéréochimiques. Comparer les stabilités relatives de ces dimères et leurs capacités à catalyser la réaction.

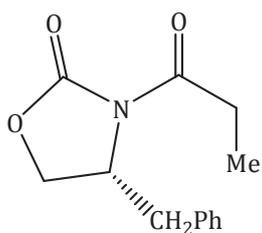
61. Effectuer la même analyse dans le cas du (*R*)-(+)-BINOL.
62. Sachant que la formation des dimères du titane s'effectue sous contrôle thermodynamique, préciser alors quelle espèce est principalement présente dans le cas du BINOL racémique.
63. Dans le cas de l'expérience effectuée en présence de BINOL **1** enrichi à 33,0 % en faveur du (*R*)-(+)-BINOL, déterminer les proportions relatives des différents dimères et proposer une interprétation à cet effet positif non linéaire.

III.C. Synthèse totale formelle de la laulimalide

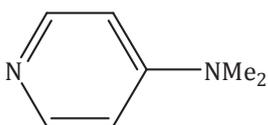
Au vu de l'efficacité et de la sélectivité de cette réaction carbonyle-ALDER-ène catalysée par des complexes du BINOL, de nombreuses applications en synthèse totale ont pu voir le jour au cours des deux dernières décennies. Ainsi, une synthèse totale formelle de la laulimalide, un agent supposé antitumoral, isolé à partir d'espèces d'éponges marines, a été récemment décrite dans la littérature. L'approche rétrosynthétique retenue propose de préparer séparément le fragment C3-C16, en utilisant notamment une réaction carbonyle-ALDER-ène dans la séquence réactionnelle.



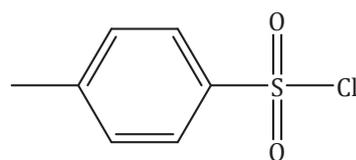
La synthèse du composé **14** débute par la réaction entre la *N*-propionyl-oxazolidinone (1 éq.) **15** et le 3-bromo-2-méthylpropène (1 éq.) en présence de bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (LiHMDS) ($((\text{CH}_3)_3\text{Si})_2\text{NLi}$; 1,1 éq.) dans le THF à -78°C . Après traitement et purification, le produit **16**, possédant la configuration de l'atome C11 de la laulimalide, est obtenu avec un rendement de 97 % et un excès diastéréo-isomérique supérieur à 95 %. Celui-ci est alors mis à réagir avec le tétrahydroborate de lithium LiBH_4 (1,5 éq.) dans le diéthyléther pour conduire au composé **17**. Ce dernier réagit alors avec le chlorure de tosylate (1,2 éq.) en présence de pyridine (1,2 éq.) et de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) (0,2 éq.) dans le dichlorométhane. Le composé **18** obtenu est alors transformé en **19**, de formule brute $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}$, par action de cyanure de sodium (1,2 éq.) dans le diméthylsulfoxyde (DMSO). Le rendement global pour le passage de **16** à **19** est de 82 %.



15



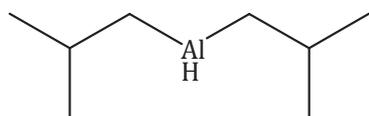
DMAP



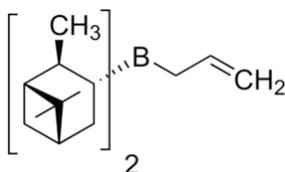
Chlorure de tosylo

64. Donner la structure de l'intermédiaire obtenu par réaction entre **15** et LiHMDS. Préciser sa structure tridimensionnelle. Donner le nom courant du composé **15**.
65. Donner la structure du composé **16** et proposer un mécanisme pour sa formation. Justifier la structure tridimensionnelle obtenue.
66. Donner les structures des composés **17**, **18** et **19**.
67. Proposer un mécanisme pour le passage de **17** à **18**, en précisant le rôle de chacun des réactifs introduits.

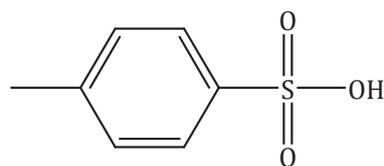
La séquence se poursuit par la réaction à -78°C dans le THF entre le produit **19** (1 éq.) et l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) (1 éq.). Le composé **20** est isolé après traitement et purification avec un rendement de 88 %. Celui-ci, dissous dans le diéthyléther, est alors traité à -78°C par une solution dans le pentane de (-)-allyldiisopinocampheylborane **21** ((-)-Ipc2-allylborane) (1,2 éq.) pour donner après traitement et purification l'alcool **22** avec un rendement de 85 %, et sous la forme d'un unique stéréo-isomère. L'acétal mixte **24** est préparé à partir de **22** par réaction avec l'acétal vinylique **23** (1,2 éq.) dans le toluène en présence d'acide paratoluènesulfonique (APTS) (0,1 éq.). Celui-ci est directement engagé dans la réaction de fermeture de cycle en présence d'une quantité sub-stœchiométrique (0,01 éq.) de $\text{Cl}_2(\text{PCy}_3)_2\text{Ru}=\text{ChPh}$ (Cy représente le groupe cyclohexyle) dans le dichlorométhane pour mener au composé **25** avec un rendement de 77 % sur les deux étapes.



DIBAL-H



(-)-Ipc2-allylborane 21



APTS

68. Donner la structure des composés **20** et **22**, en justifiant la stéréochimie du composé **22**. Aurait-on pu utiliser LiAlH_4 à la place du DIBAL-H ?
69. Donner la structure du composé **24** et proposer un mécanisme pour sa formation.
70. Donner la structure du composé **25** et proposer un cycle catalytique pour sa formation. Préciser le nom courant porté par cette réaction.

71. D'autres produits auraient pu être obtenus. Indiquer lesquels et pour quelle raison ils ne sont pas formés.

Le composé **25** (1 éq.) est alors mis à réagir avec le triméthylvinyloxysilane ($\text{Me}_3\text{SiOCH}=\text{CH}_2$) (1,2 éq.) en présence de montmorillonite acide K10 dans le THF pour conduire après traitement et purification au composé **26** sous la forme d'un unique stéréo-isomère possédant un motif dihydropyrane *trans*. Celui-ci (1 éq.) est ensuite dissous dans le méthanol à 0°C, puis du tétrahydroborate de sodium (NaBH_4) (2 éq.) est ajouté. Après traitement et purification, le produit **27** est isolé et directement mis à réagir avec le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle ($((\text{CH}_3)_3\text{CSi}(\text{CH}_3)_2\text{Cl})$) (1,1 éq.) en présence d'imidazole (1,1 éq.) dans le dichlorométhane. Le composé **28** est alors obtenu avec un rendement global (à partir de **25**) de 62 %. Enfin, le composé **14** est préparé à partir de **28** en réalisant une réaction carbonyle-ALDER-ène avec un rendement de 74 %.

72. Donner la structure du composé **26**, et proposer un mécanisme pour sa formation, sachant que l'on passe par l'intermédiaire d'un ion oxonium.
73. Justifier alors la stéréochimie du composé **26**.
74. Donner la structure des composés **27** et **28**.
75. Proposer un protocole permettant de passer du composé **28** à l'intermédiaire **14**, en précisant notamment quel isomère du BINOL convient-il d'utiliser.