

X-ESPCI-ENS PC 2011 – proposition de corrigé

DEUXIÈME PROBLÈME : utilisation de l'acide de MOSHER en synthèse organique

Rédigé par Simon Hadrot – Lycée Blaise Pascal (Clermont-Ferrand)

Relu par Jean-Yves Magna – Lycée Blaise Pascal (Orsay)

1. Acide de MOSHER et détermination de configurations absolues

1.1. Préparation de l'acide de MOSHER énantiomériquement pur

- 1.1.1.** L'intermédiaire de synthèse 3 est l' α -cyanoalcoolate issu de l'addition nucléophile de l'ion cyanure sur la 2,2,2-trifluoroacétophénone 2 (Figure 1).

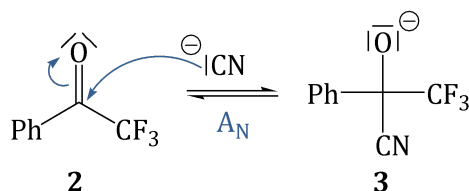


Figure 1

- 1.1.2.** L'étheroxyde 4 (Figure 2) résulte de la substitution nucléophile de l'alcoolate 3 sur l'iodométhane (réaction de WILLIAMSON).

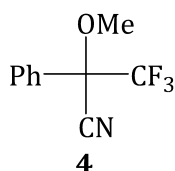


Figure 2

- 1.1.3.** L'acide de MOSHER 1 possède un atome de carbone asymétrique, créé lors de l'addition nucléophile de l'ion cyanure sur la cétone 2 achirale, dont les deux faces du groupe carbonyle possèdent donc le même encombrement (en l'absence de source externe de chiralité). Ainsi, les deux énantiomères de l'alcoolate 3 sont obtenus avec la même probabilité et l'acide de MOSHER isolé est racémique (la méthylation de l'alcoolate 3 et l'hydrolyse acide du nitrile 4 n'affectant pas le centre de chiralité).
- 1.1.4.** La constante d'acidité de l'acide de MOSHER 1 est de l'ordre de 2 à 5. Celle de la 1-phényléthylamine est de l'ordre de 9 à 12.
- 1.1.5.** D'après la question précédente, les composés 5 et 6 sont les sels diastéréoisomères issus de la réaction acido-basique entre l'acide de MOSHER racémique et la (*R*)-(+)-1-phényléthylamine énantiomériquement pure (Figure 3.a). D'après le protocole donné, le composé 6 contient l'ion carboxylate issu de l'acide de MOSHER de stéréodescripteur *S*. Le composé 5 contient donc l'ion carboxylate énantiomère. L'application des règles séquentielles de CAHN, INGOLD et PRELOG conduit à l'ordre de priorité ci-dessous (Figure 3.b). Dans le composé 5, le groupe le moins prioritaire doit donc être placé en arrière du plan de la feuille dans la représentation choisie ; dans le composé 6, ce groupe doit être placé en avant du plan de la feuille.

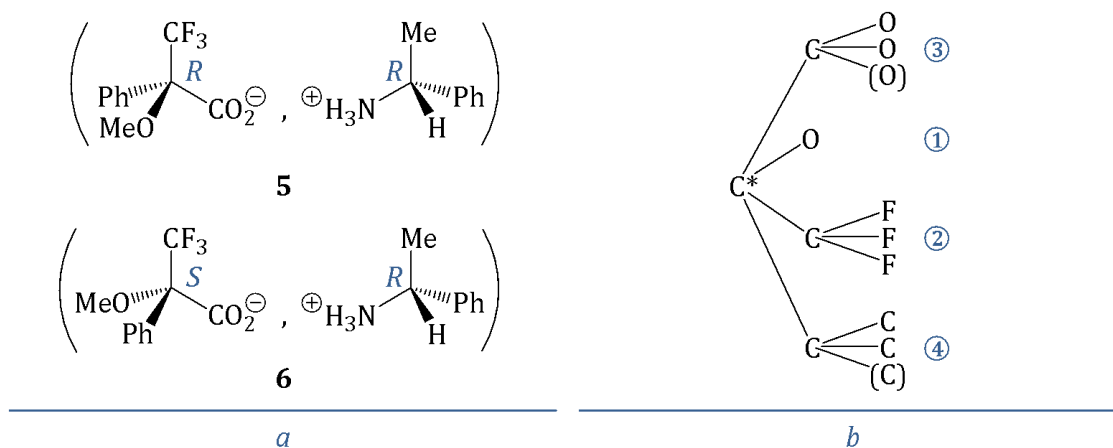


Figure 3

1.1.6. La séquence décrite est appelée dédoublement du racémique 1 : elle permet la séparation des deux énantiomères de l'acide de MOSHER racémique par passage aux deux sels diastéréoisomères 5 et 6, précipitation sélective du sel 5, séparation par filtration et régénération des énantiomères purs par acidification du milieu (seul l'acide de MOSHER est extrait dans l'éther diéthylique, tandis que l'ion 1-phényléthylammonium est éliminé dans la phase aqueuse).

1.1.7. L'acide 1 dextrogyre possédant un pouvoir rotatoire spécifique positif, il s'agit de l'énantiomère *R* obtenu à partir du sel 5, pour lequel $[\alpha]_D = + 65 \text{ deg} \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{mL}$. Sa structure est donnée ci-dessous (Figure 4) en accord avec l'ordre de priorité donné à la question 1. 1. 5.

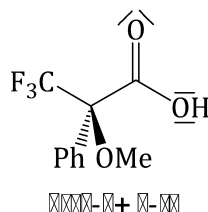


Figure 4

1.2. Propriétés spectroscopiques des dérivés de l'acide de MOSHER

1.2.1. Les atomes de carbone *C1*, *C2* et *C5* du (–)-menthol sont asymétriques. L'application des règles séquentielles de CAHN, INGOLD et PRELOG conduit aux ordres de priorité ci-dessous (Figure 5).

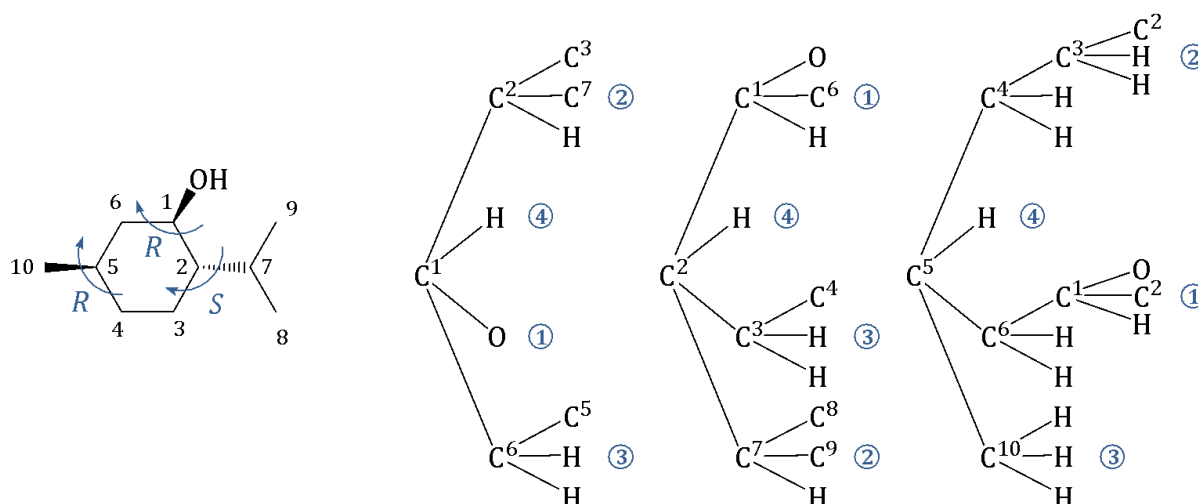


Figure 5

Pour les carbone $C1$ et $C5$, le groupe le moins prioritaire étant placé en arrière du plan de la feuille, les stéréodescripteurs sont R et R . Pour le carbone $C2$, le groupe le moins prioritaire étant placé en avant du plan de la feuille, le stéréodescripteur est S . La stéréochimie du (–)-menthol est donc (1*R*, 2*S*, 5*R*).

1.2.2. Traité par le chlorure de thionyle, l'acide (R)-(+)-1 donne le chlorure d'acyle correspondant 7 (Figure 6).

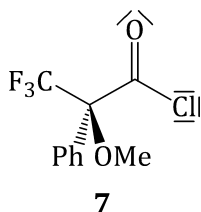


Figure 6

1.2.3. Le composé 8 est l'ester issu de la réaction entre le chlorure d'acyle 7 et le (–)-menthol (Figure 7). La triéthylamine est une base faible qui piège le proton hydroxylique du (–)-menthol, ce qui évite ainsi la formation de chlorure d'hydrogène gazeux (corrosif et dangereux).

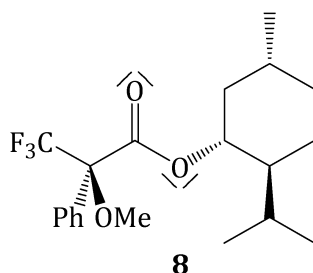


Figure 7

1.2.4. L'ester 9 (Figure 8) ne diffère de 8 que par la configuration de l'atome de carbone asymétrique issu de l'acide 1, tandis que la stéréochimie du groupe menthyle est identique dans les deux composés : par conséquent, il s'agit de diastéréoisomères.

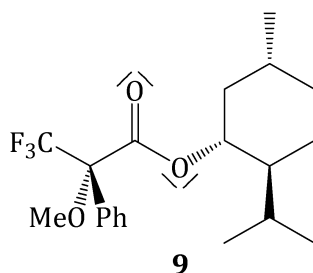


Figure 8

1.2.5.

a. Le conformère le plus stable du menthol est représenté ci-dessous en projection plane (Figure 9). Il s'agit de la conformation chaise dans laquelle tous les substituants du cycle sont en position équatoriale.

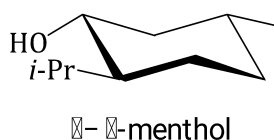


Figure 9

- b. Les projections de NEWMAN le long des liaisons C2 – C3 et C6 – C5 des composés 8 et 9 sont données ci-dessous (Figure 10). La conformation du groupe menthyle est en accord avec la question précédente et avec les indications de l'énoncé. Le fragment issu de l'acide 1 est représenté selon la simplification indiquée ; pour plus de clarté, il figure en gras et d'une couleur différente sur le schéma ci-dessous, avec une légère rotation pour faire apparaître H1, en réalité éclipsé par le groupe trifluorométhyle. Le groupe phényle a été développé selon les indications données dans la suite de l'énoncé.

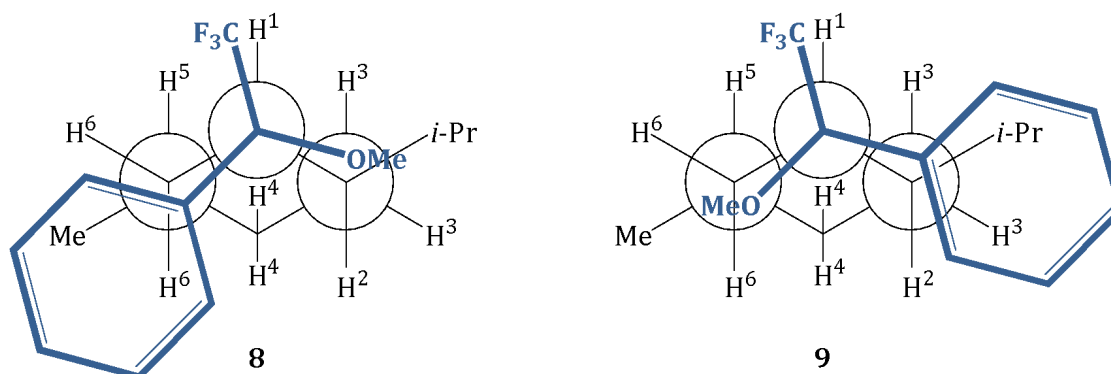


Figure 10

Remarque : l'atome C1 étant à la jonction entre les deux fragments de la molécule, l'indication « C1 devant » est pour le moins ambiguë ! Il paraît néanmoins plus judicieux de représenter le fragment issu de l'acide de MOSHER à l'avant puisque seul ce fragment diffère entre 8 et 9.

1.2.6. D'après l'indication de l'énoncé, le groupe phényle se situe quasiment dans le plan de la feuille sur le schéma précédent (Figure 10). Les faibles valeurs de $\delta^{SR}(H_4)$ peuvent alors être expliquées par la situation des protons H4 à l'opposé de la fonction ester sur le cycle du groupe menthyle : ces protons subissent de la part du groupe phényle un (dé)blindage similaire dans les composés 8 et 9. Dans le cas de H3 et H10, une explication possible est leur éloignement relatif du groupe phényle, dont l'influence serait donc moindre. Les valeurs multiples observées pour H3 et H6 sont dues à l'existence d'un proton axial et d'un proton équatorial, positionnés différemment par rapport au groupe phényle.

Remarque : l'énoncé est de nouveau ambigu lorsqu'il parle du plan orthogonal à un autre plan, alors que dans l'espace à trois dimensions, un plan admet une infinité de plans orthogonaux. Tout aussi gênant, les valeurs de $\delta^{SR}(H_4)$ données ne concordent pas avec celles de la littérature¹, qui donne la valeur + 5 au lieu de – 15.

¹ T. R. HOYE, C. S. JEFFREY, F. SHAO *Nat. Protoc.* 2007, 2, 2451-2458.

1.2.7. Le plan qui contient l'enchaînement $CF_3 - C - C_1 - H$ semble partager les protons en deux groupes (mis à part les protons $H4$ situés dans ce plan, pour lesquels le signe de $\delta^{RS}(H_i)$ est moins significatif) : à gauche de ce plan sur le schéma précédent (Figure 10), les protons $H6$ et $H10$ présentent des valeurs positives de $\delta^{RS}(H_i)$, tandis qu'à droite de ce plan, les protons $H2, H3, H7, H8$ et $H9$ présentent des valeurs négatives de $\delta^{RS}(H_i)$. Tous les protons présentent donc un déblindage plus faible lorsque le groupe phényle est situé à proximité, c'est-à-dire dans le composé 8 (issu de $(R)-(-)-1$) pour les protons situés à gauche du plan, et dans le composé 9 (issu de $(S)-(-)-1$) pour ceux situés à droite. Tout se passe donc comme si tous ces protons étaient situés dans la zone de blindage du groupe phényle.

1.2.8. La plus grande variation de déplacement chimique est celle du proton $H7$, dont la valeur en *ppm* vérifie, d'après la définition du déplacement chimique, la relation ci-dessous :

$$\delta^{SR}(H_7) / ppm = \frac{\delta^{SR}(H_7) / Hz}{\nu_0 / MHz}$$

où ν_0 est la fréquence de LARMOR du spectromètre utilisé, soit numériquement $\delta^{SR}(H_7) = -0,31$ *ppm*. Cette valeur élevée laisse supposer que le groupe *isopropyle* est orienté de manière à présenter le proton $H7$ au cycle benzénique (ce qui, *a priori*, semble également favorable d'un point de vue stérique).

1.2.9. L'atome de carbone de l'acide 3,3,3-trifluoro-2-phénylpropanoïque possède un proton très acide, situé à la fois en position benzylique et en α de deux groupes électroattracteurs (carbonyle et trifluorométhyle). Sa déprotonation entraînerait la perte de l'information stéréochimique, donc rendrait inefficace l'utilisation de cet acide énantiomériquement pur (Figure 11). Or, ce phénomène est susceptible de se produire lors de la formation de l'ester de menthyle en milieu faiblement basique (triéthylamine). Un mélange d'esters diastéréoisomères analogues de 8 et 9 serait alors obtenu aussi bien à partir de l'acide *R* que de l'acide *S*, ce qui rendrait la méthode précédente inapplicable.

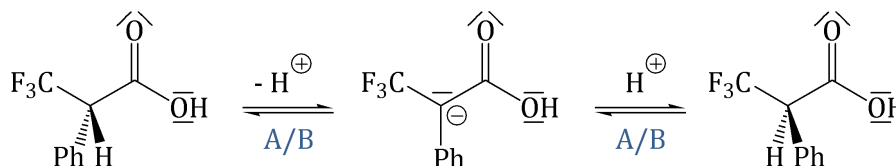


Figure 11

1.2.10. En supposant que la conclusion tirée en 1.2.7 est toujours valable, les valeurs de $\delta^{SR}(H_i)$ obtenues indiquent que le groupe phényle issu de $(R)-(+)-1$ est plus proche des protons $H10$ et $H11$ (valeurs positives, donc protons plus blindés dans 10 que dans 11) que des protons $H14$ et $H15$ (valeurs négatives, donc protons plus blindés dans 11 que dans 10). La stéréochimie des composés 10 et 11 peut alors être déterminée en supposant de plus que le groupe trifluorométhyle éclipe une nouvelle fois le proton carbinolique dans la conformation la plus stable (Figure 12).

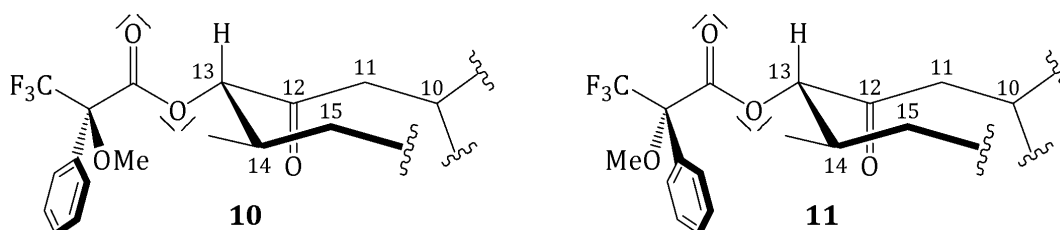


Figure 12

Par conséquent, le groupe hydroxyle de l'amphidinolide **T1** est situé en avant du plan de la feuille sur la représentation de l'énoncé. L'application des règles séquentielles de CAHN, INGOLD et PRELOG conduit à l'ordre de priorité ci-dessous (Figure 13).

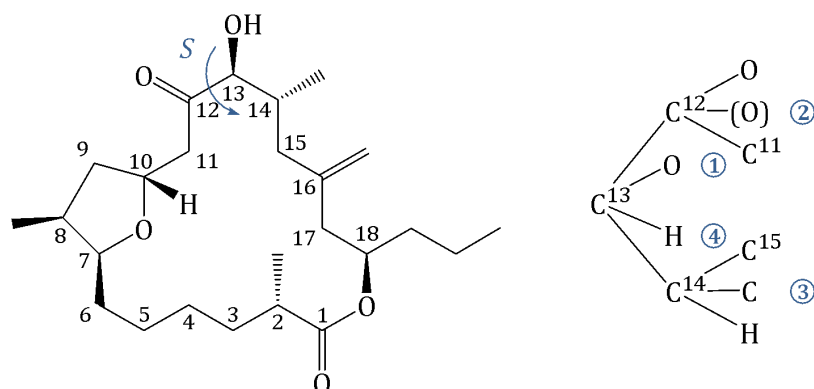


Figure 13

Le groupe le moins prioritaire étant placé en arrière du plan de la feuille, le stéréodescripteur est *S*.

2. Synthèse totale de l'amphidinolide **T1**

2.1. Préparation du synthon **A**

2.1.1. L'alcool **12** (noté ici *ROH*) réagit avec le chlorure de tosylate (noté $ArSO_2Cl$) pour donner l'ester sulfonique **13** selon un mécanisme d'addition-élimination analogue à la réaction d'un alcool sur un chlorure d'acyle (Figure 14).

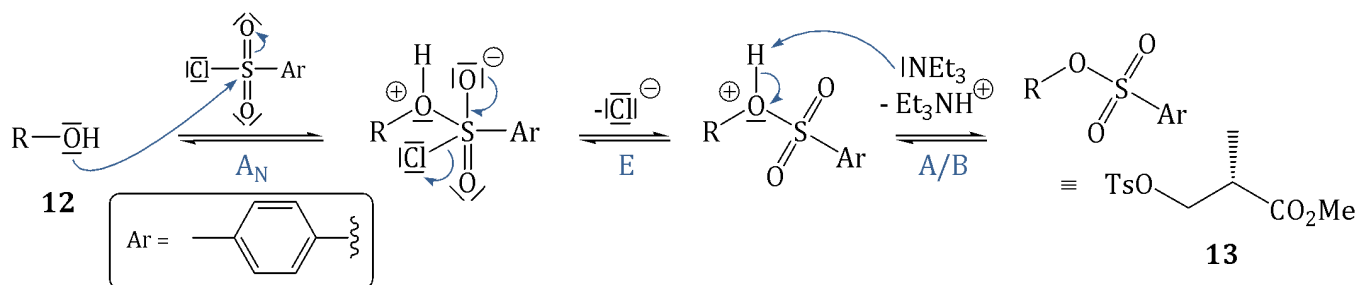


Figure 14

Remarque : même à ce niveau de concours, il semble légitime d'attendre un peu plus d'indications de la part de l'énoncé pour une réaction hors-programme.

2.1.2. Le DIBAL-H possède un atome d'hydrogène lié à l'atome d'aluminium, plus électropositif, ce qui fait de ce réactif un donneur d'ion hydruure. L'analogie avec $LiAlH_4$ laisse supposer que les propriétés basiques de l'ion hydruure sont masquées au profit de ses propriétés nucléophiles, l'encombrement dû aux groupes isopropyles réduisant néanmoins sa réactivité. La réduction de l'ester 13 par le DIBAL-H peut *a priori* être partielle et conduire (après hydrolyse acide) à un aldéhyde, ou bien totale et conduire à un alcool primaire. Le spectre infrarouge indique la présence d'une liaison $C=O$, ce qui suggère la formation d'un aldéhyde (Figure 15), ce que confirme la position du signal RMN indiqué, caractéristique d'un proton aldéhydique.

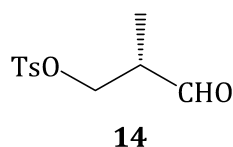


Figure 15

Remarque : en revanche, la multiplicité du signal n'est pas compatible avec la présence d'un proton en α de la fonction aldéhyde. Cette donnée, non mentionnée dans la publication², semble relever de la pure invention.

2.1.3. Le composé 15 est issu de l'addition nucléophile du bromure d'allylmagnésium sur l'aldéhyde 14, suivi d'une hydrolyse acide (Figure 16).

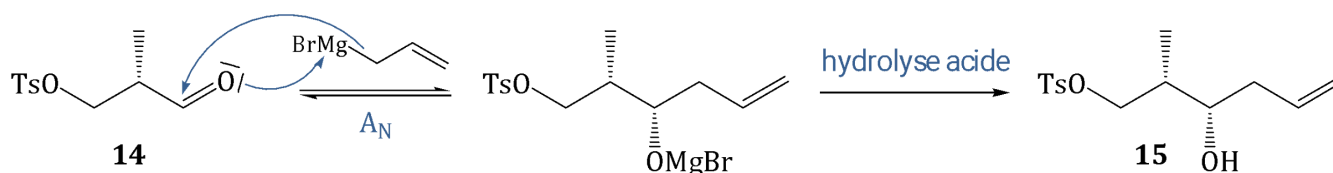


Figure 16

L'application des règles séquentielles de CAHN, INGOLD et PRELOG conduit à l'ordre de priorité $O > CH > CH_2 > H$. Dans le composé 15, de stéréodescripteur *S*, le groupe hydroxyle est donc situé en arrière du plan de la feuille. L'autre produit *a priori* attendu est l'alcool diastéréoisomère 15' issu de l'addition de l'organomagnésien mixte sur l'autre face du groupe carbonyle (Figure 17).

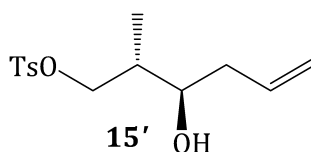


Figure 17

Remarque : la synthèse réelle utilise l'allylbis(isopinocampényl)borane, connu pour présenter une très bonne diastéréosélectivité vis-à-vis des aldéhydes homochiraux. Obtenir une sélectivité acceptable pour une synthèse totale avec le bromure d'allylmagnésium était déjà surprenant sur le papier, mais visiblement pas au point d'inciter les concepteurs du sujet à nuancer leurs affirmations lorsqu'ils accommodent les faits expérimentaux...

² C. AISSA, R. RIVEIROS, J. RAGOT, A. FÜRSTNER *J. Am. Chem. Soc.* 2003, **125**, 15512-15520.

2.1.4. Le nitrile **16** (Figure 18) résulte de la substitution nucléophile de **15** par l'ion cyanure, l'ion tosylate étant un excellent groupe partant en raison de la stabilisation par résonance de sa charge négative.

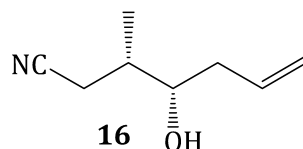


Figure 18

2.1.5. L'hémiacétalisation intramoléculaire du γ -hydroxyaldéhyde issu de **16** conduit au composé **17** (Figure 19).

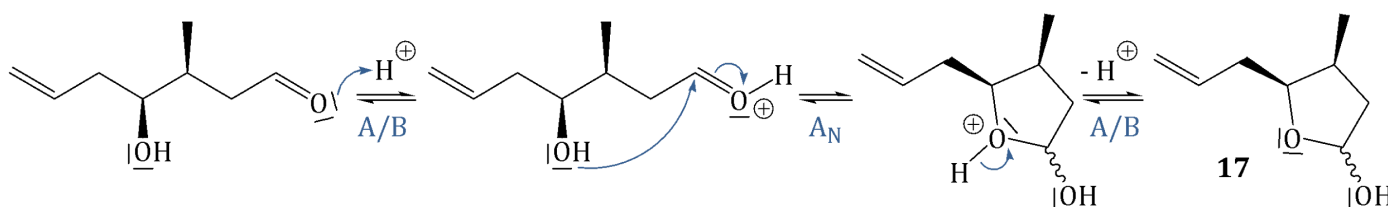


Figure 19

2.2. Préparation du synthon B

2.2.1.

a. La structure de LEWIS du triflate de dibutylbore fait apparaître une lacune électronique sur l'atome de bore (Figure 20), ce qui justifie son caractère acide de LEWIS.

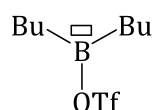


Figure 20

b. La déprotonation en α du groupe carbonyle de **18** conduit à deux énolates de bore (Figure 21).

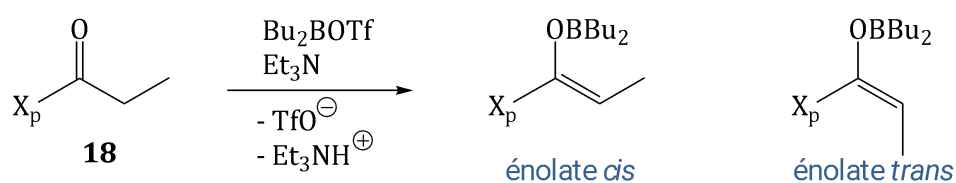


Figure 21

Remarque : au vu du caractère exotique des réactifs utilisés, la question semble exagérément difficile pour des candidats dont la culture de base en chimie organique est encore peu étoffée. Ces derniers ont-ils déjà entendu parler de l'ion triflate et de son caractère nucléofuge, des énolates de bore et de leur diastéréoisomérisation *Z/E* ?

c. Les deux énolates formés diffèrent par la configuration de la double-liaison $C = C$: ils sont donc diastéréoisomères.

2.2.2. Le composé **19** est obtenu par une réaction d'aldolisation : l'énolate de bore issu de **18** réalise une addition 1,2 sur la méthacroléine (Figure 22).

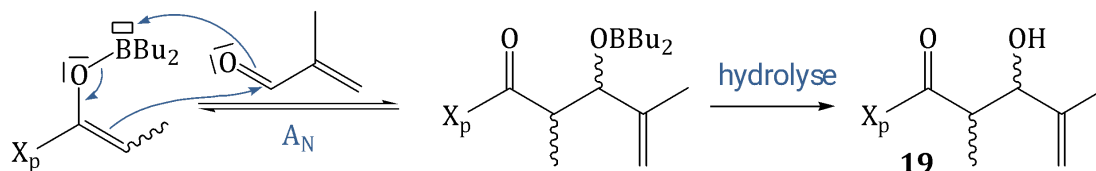


Figure 22

2.2.3.

- a.** L'état de transition de ZIMMERMAN-TRAXLER de l'aldolisation est représenté ci-dessous (Figure 23). La chaîne latérale de la méthacroléine est située en position équatoriale pour une plus grande stabilité. Deux états de transition distincts sont possibles selon la face du groupe carbonyle approchée par l'énolate.



Figure 23

Remarque : le schéma de l'énoncé, sensé représenter l'approche des réactifs, mélange allègrement la stricte représentation de LEWIS de ces derniers et la représentation en pointillés des liaisons en cours de rupture ou de formation, ce qui n'a de sens que dans l'état de transition. À quand l'utilisation rigoureuse du symbolisme ?

- b.** Les quatre états de transition possibles sont représentés ci-dessous (Figure 24), en supposant que le substituant oxazolidinone de l'énolate, plus volumineux que le groupe méthyle, est également situé en position équatoriale. Dans le cas de l'énolate *trans*, le groupe méthyle se trouve donc en position axiale dans l'état de transition. À droite de chaque état de transition est représenté le produit majoritairement obtenu dans l'hypothèse d'un contrôle cinétique (le produit majoritaire est alors le plus rapidement formé, donc issu de l'état de transition de plus basse énergie).

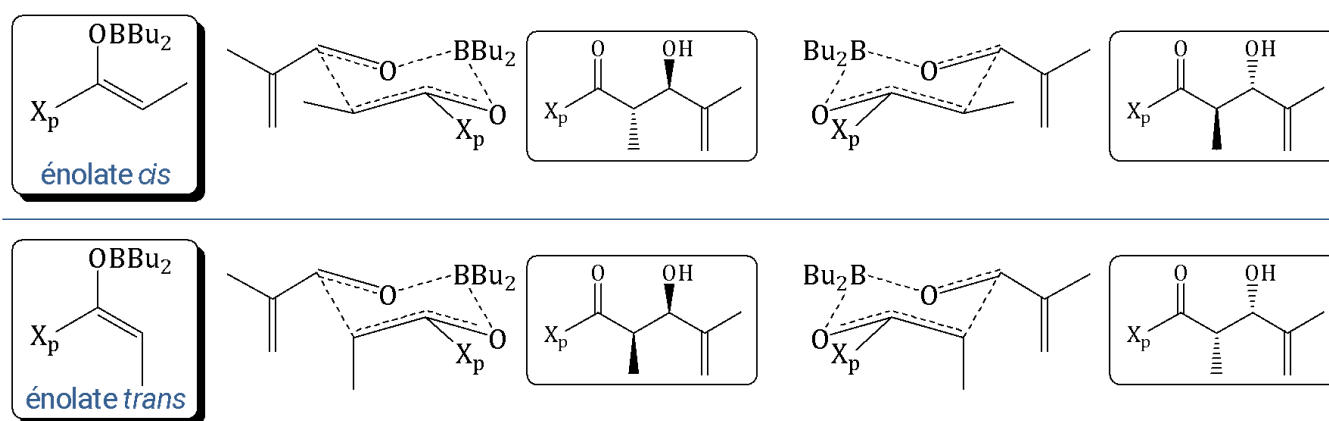


Figure 24

- c.** La description de stéréochimie de l'aldol 19 donnée par l'énoncé semble vouloir correspondre aux produits obtenus à partir de l'énolate *trans* (l'introduction de la copule chirale X_p visant à obtenir l'un d'entre eux avec un très bon excès diastéréoisomérique).

Remarque : une nouvelle fois, l'énoncé manque de rigueur, en confondant les nomenclatures *cis/trans* et *syn/anti*. Certes, les organiciens se comprennent en usant des termes d'aldol *syn* ou *anti*, mais en faisant appel implicitement au déroulement stéréochimique de la réaction d'aldolisation. L'énoncé manque de cohérence en

adoptant le point de vue de la stéréochimie statique, dont les stéréodescripteurs appropriés ici seraient non pas *cis* ou *trans* (entre lesquels le choix dépendrait de la conformation de la chaîne linéaire), mais plutôt *like* ou *unlike* (voire *thréo* ou *érythro*).

2.2.4. L'étheroxyde 20 est obtenu par une réaction de WILLIAMSON entre l'alcoolate issu de 19 (déprotoné par l'ion hydrure) et le chlorométhoxyméthane (Figure 25). Un mécanisme S_N2 semble favorisé par le faible encombrement de l'halogénoalcane (malgré la stabilisation du carbocation apparenté par le groupe méthoxy mésomère donneur), par le choix d'un solvant aprotique (le THF) et par la forte nucléophilie de l'ion alcoolate.

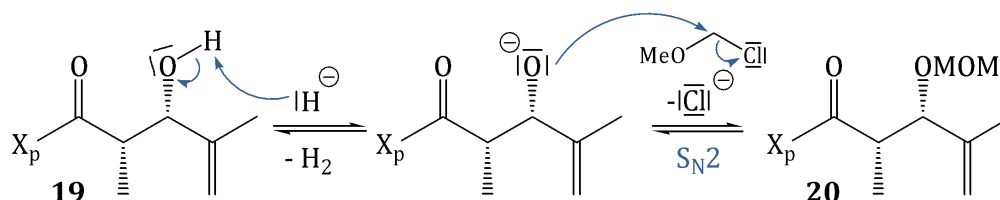


Figure 25

2.2.5. Par analogie avec $LiAlH_4$ et $NaBH_4$, $LiBH_4$ est un donneur d'hydrure qui réduit totalement le dérivé 20 (analogue à un amide) en un alcool primaire, comme l'indique la présence de la bande large vers 3600 cm^{-1} sur le spectre infrarouge, caractéristique de la liaison $O-H$ alcoolique. Cet alcool réalise ensuite une substitution nucléophile sur le *tert*-butylchlorodiméthylsilane en milieu faiblement basique (la triéthylamine empêchant le dégagement de chlorure d'hydrogène gazeux), ce qui permet de protéger la fonction alcool nouvellement formée. Enfin, l'ozonolyse de la double-liaison $C=C$ suivie d'un traitement réducteur (sulfure de diméthyle) conduit à la cétone 21 (Figure 26).

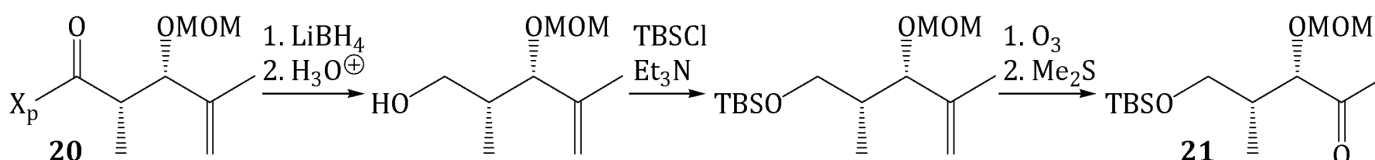


Figure 26

2.2.6. L'éther d'énol silylé B peut être obtenu en réalisant la *O*-silylation de l'énolate cinétique (le moins encombré) de la cétone 21 par le *tert*-butylchlorodiméthylsilane. L'obtention de l'énolate cinétique nécessite l'utilisation d'une base forte comme le LDA ou LiHMDS à basse température ($-78\text{ }^\circ\text{C}$).

Remarque : l'énoncé de la question semble à nouveau bien trop léger pour une réaction hors-programme.

2.3. Préparation du synthon C

2.3.1.

a. Le pK_a du couple DIPA/LDA est de l'ordre de 35, tandis qu'il est de l'ordre de 20 pour le couple cétone/énolate. Par conséquent, le LDA est une base assez forte pour former quantitativement l'énolate du composé 22 (qui n'est pas une cétone mais un dérivé d'acide carboxylique, ce qui modifie peu son pK_a).

- b.** Le mécanisme de la C-alkylation réalisée est représenté ci-dessous (Figure 27). La chélation de l'ion lithium par la *N*-acyloxazolidinone bloque la conformation de l'énolate intermédiaire. L'orientation des substituants méthyle et phényle de la copule chirale est à l'origine de la stéréodifférenciation des deux faces de l'énolate : le bromure d'allyle approche par la face la moins encombrée, en avant du plan de la feuille sur la représentation ci-dessous.

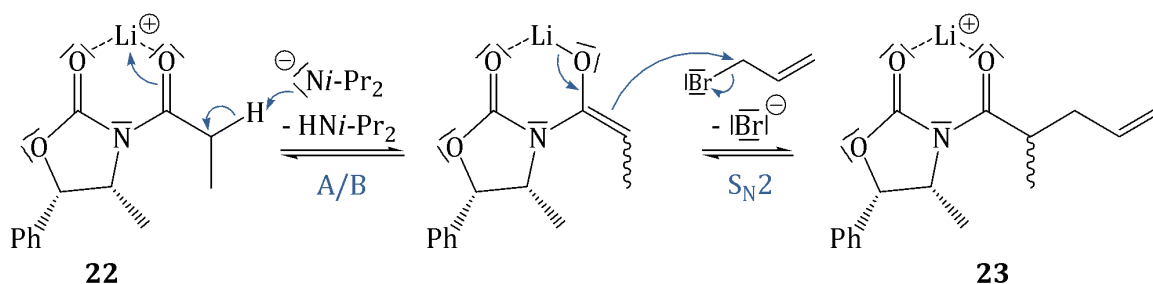


Figure 27

- c.** L'atome de carbone asymétrique créé dans le composé 23 doit posséder la même configuration que celui de la chaîne acyle de l'ester *C*, d'où la stéréochimie complète de 23 (Figure 28).

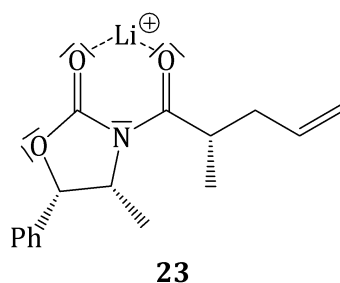


Figure 28

- d.** Compte tenu de la géométrie d'approche du bromure d'allyle, la configuration de l'atome de carbone asymétrique créé n'est compatible qu'avec l'énolate *cis* (Figure 29).

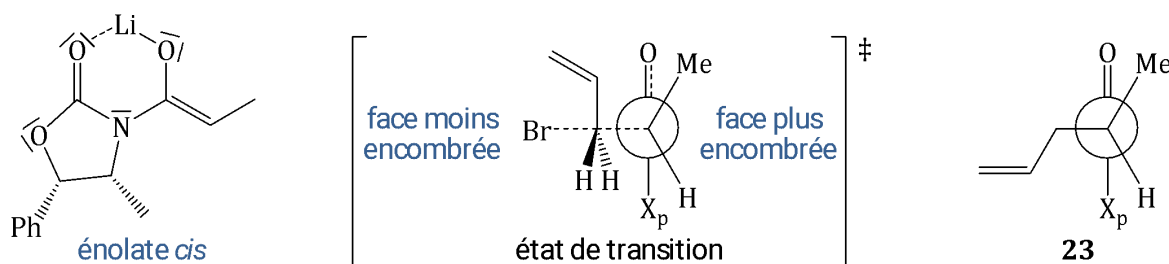


Figure 29

- 2.3.2.** Les données spectroscopiques indiquent la formation de l'acide carboxylique 24 (Figure 30) par hydrolyse basique du dérivé 23. Le signal élargi à 11,3 ppm en RMN ^1H correspond au proton carboxylique, tandis que les bandes d'absorption en infrarouge correspondent aux liaisons $\text{O} - \text{H}$ (3081 cm^{-1}) et $\text{C} = \text{O}$ (1708 cm^{-1}) du groupe carboxyle.

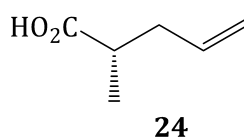


Figure 30

2.3.3. L'acide **24** et le (*R*)-3-hydroxyhexanoate de *tert*-butyle réagissent selon une réaction d'estérification. L'hydratation du carbodiimide en carbamide correspond formellement à la consommation de la molécule d'eau habituellement formée, comme le montre l'équation-bilan de la réaction (Figure 31).

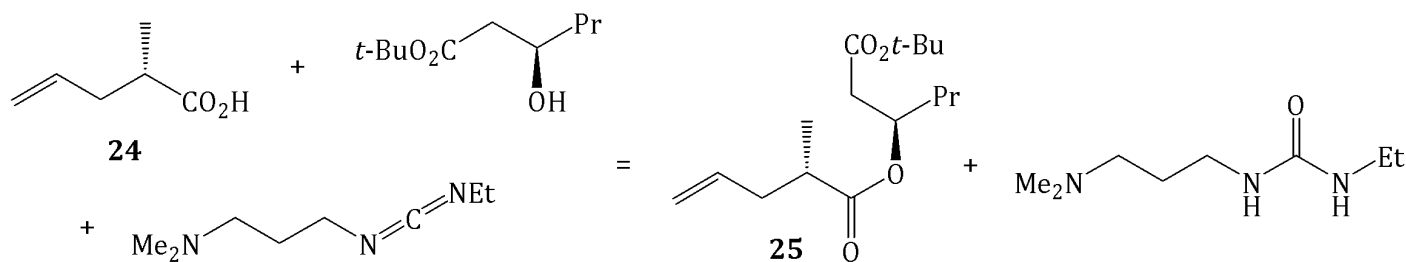


Figure 31

2.4. Fin de la synthèse

2.4.1. Les composés **27a** et **27b** (Figure 32) sont deux dérivés éthyléniques qui diffèrent uniquement par la configuration de la double-liaison $C = C$ formée. Il s'agit donc de deux diastéréoisomères, qui peuvent par exemple être distingués par RMN 1H en comparant les constantes de couplage entre les protons éthyléniques (en général, $3J_{trans} > 3J_{cis}$), à condition que les signaux n'interfèrent pas trop (dans ce cas, le ratio 6: 1 aura pu être déterminé par intégration).

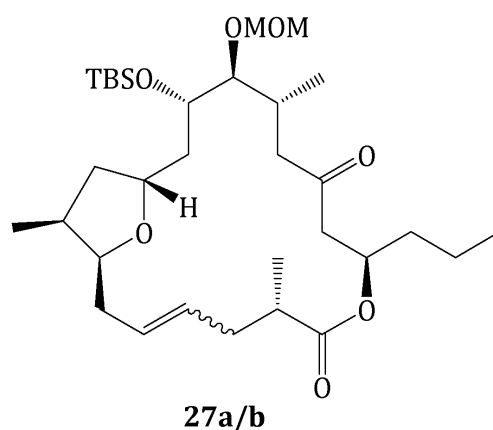


Figure 32

2.4.2. L'hydrogénation catalytique des composés **27a** et **27b** conduit au même composé **28** (Figure 33), ce qui rend inutile leur séparation préalable.

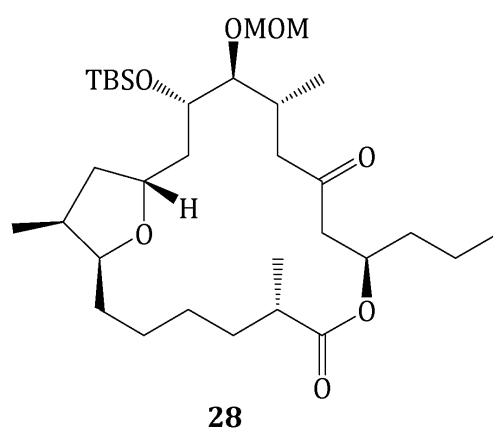


Figure 33

2.4.3. Traitée par le méthylure de triphénylphosphonium, la cétone 28 subit une réaction de WITTIG pour créer le méthylidène exocyclique présent sur l'amphidinolide T1 (Figure 34).

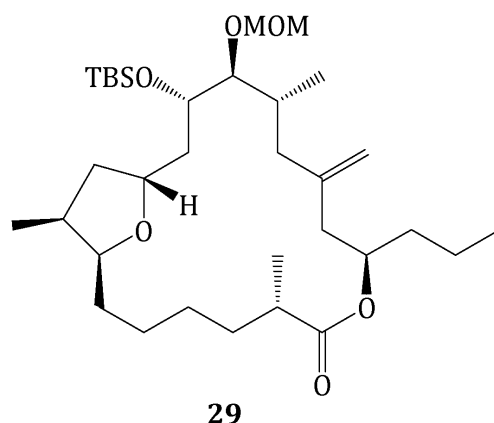


Figure 34

2.4.4. Il s'agit de réaliser l'oxydation sélective de la fonction alcool en β du cycle furanique, qui doit donc être déprotégée en premier, tandis que la seconde fonction alcool doit l'être après la réaction d'oxydation (Figure 35). Le retrait du groupe silylé peut être réalisé sélectivement par l'ion fluorure (Bu_4N^+ , F^- ou HF dilué), tandis que celui du groupe méthoxyméthyle nécessite une hydrolyse acide ou l'emploi d'acide de LEWIS plus ou moins forts ($ZnCl_2$, $TiCl_4$...) en milieu non aqueux. L'oxydation intermédiaire peut être tentée avec le chrome (VI), éventuellement en milieu anhydre (réactif de COLLINS ou de SARRET plutôt que de JONES) pour éviter l'hydrolyse acide de la fonction ester. D'autres méthodes douces (SWERN, DESS-MARTIN) sont également susceptibles de donner de bons résultats.

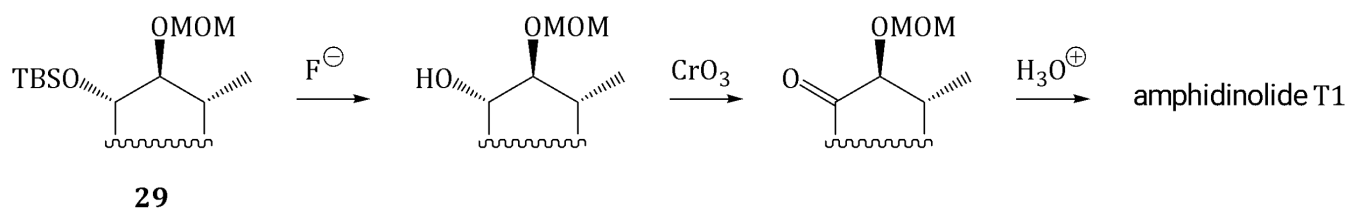


Figure 35

Remarque : autant il est concevable de faire réfléchir les candidats sur la stratégie à adopter pour cette fin de synthèse, autant il est totalement anormal d'exiger d'eux des conditions expérimentales précises sur des réactions de déprotection hors-programme.