

Problème Ryōji NOYORI

En 1995, l'équipe du Professeur Henri-Paul HUSSON isole des feuilles de *Kopsia Macrophylla*, un arbuste malaisien de la famille des *Apocynaceae*, un nouvel alcaloïde, la kopsone [figure 1]. Cette molécule possède un squelette de type 2-azabicyclo[3.3.1]-nonane, encore appelé *morphane*, que l'on retrouve dans de nombreux alcaloïdes naturels – comme la morphine ou la strychnine – et qui, par conséquent, constitue une structure de base privilégiée dans la recherche de molécules à activité thérapeutique.

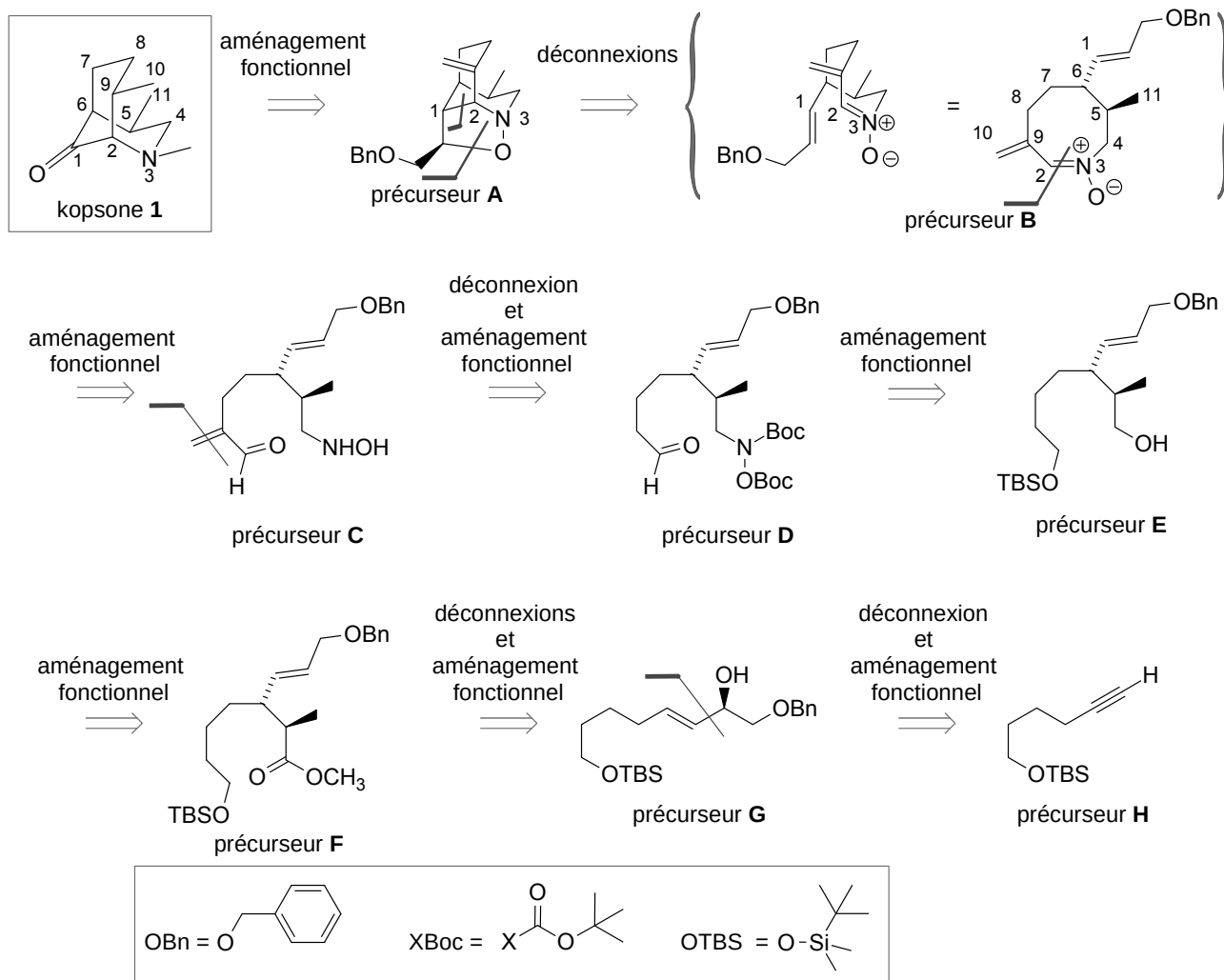


FIGURE 1 – Structures de la kopsone et de quelques uns de ses précurseurs

La première synthèse de ce produit est publiée en 2017 par l'équipe du professeur HONG ; dans ce problème, nous allons examiner des éléments d'une autre synthèse, très récente, de la kopsone, publiée par une équipe japonaise en 2023 dans la revue *Organic Letters* [S. HOKOSHIMA et coll., *Org. Lett.*, **2023**, *25*, p 2718–2721].

L'analyse rétrosynthétique proposée par les auteurs conduit, par déconstruction mentale de certaines liaisons entre atomes de carbone – *déconnexion*, dans le langage des chimistes – à plusieurs précurseurs ; quelques structures en sont données sur la figure 1. Le symbole \Rightarrow apparaissant sur les figures traduit ce processus mental et les liaisons « déconstruites » sont précisées à l'aide d'un trait coudé (\swarrow). Outre les déconnexions, des *aménagements fonctionnels* sont nécessaires pour passer d'un intermédiaire à l'autre, autrement dit des modifications de groupes caractéristiques qui ne modifient pas le squelette carboné principal de la molécule.

Figurent en annexe, en plus d'une classification périodique utile pour l'ensemble de l'épreuve :

— des données spectroscopiques dans le DOCUMENT 2 ;

— des données acidobasiques (valeurs données à $T = 298\text{ K}$) dans le DOCUMENT 3. R^1 , R^2 et R^3 sont des groupes alkyle. Dans le cas des amines, des monoesters, des aldéhydes et des alcynes terminaux, R est soit un groupe alkyle soit un atome d'hydrogène.

On note K_e la constante d'autoprotolyse (le « produit ionique ») de l'eau, avec $pK_e = 14$ dans les conditions de travail.

Précisions

- Les différentes sections de ce problème sont indépendantes ; on pourra utiliser les résultats de certaines questions non résolues, le cas échéant, pour avancer dans le problème.
- Au sein de toutes les molécules, la numérotation des atomes de carbone correspond à celle utilisée dans la molécule-cible.
- « Écrire un mécanisme réactionnel » signifie **faire apparaître l'enchaînement des actes élémentaires** conduisant des espèces apportées aux produits obtenus. Pour chaque acte élémentaire, les transferts d'électrons inter ou intramoléculaires sont traduits par des **flèches courbes**. **Tous les doublets d'électrons figurant sur les sites réactionnels doivent apparaître sur les schémas ainsi que, le cas échéant, les lacunes électroniques.**
- Les mécanismes pourront être écrits en limitant la représentation des molécules au groupe réactif. On prendra néanmoins garde au fait que certains groupes de la molécule, autres que celui que l'on veut faire réagir, peuvent parfois interagir aussi avec le(s) réactif(s) apporté(s).
- Les spectres de RMN présentés sont des spectres de résonance magnétique du proton (^1H). Les déplacements chimiques des protons sont donnés en ppm, relativement au TMS (tétraméthylsilane $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$). Les notations sont les suivantes : **d** pour doublet, **t** pour triplet, **q** pour quadruplet, **p** pour pentuplet, *etc.* Un doublet de doublets est noté **dd**, un doublet de triplets **dt**. Un multiplet mal résolu est noté **m**.

1 Préliminaires

1. En justifiant brièvement la réponse, indiquer si la molécule **1** est chirale ; déterminer le stéréodescripteur *R* ou *S* (configuration absolue) de l'atome de carbone stéréogène portant l'atome d'azote, en précisant l'ordre de préséance autour du centre stéréogène.

2. Compte tenu du nombre d'atomes de carbone stéréogènes, la molécule de kopsone naturelle **pourrait** posséder, au maximum, quinze stéréo-isomères de configuration. En réalité elle en possède moins : expliquer pourquoi et en déduire la valeur du nombre de stéréo-isomères de configuration qu'elle possède réellement. On admet, dans cette étude, que l'atome d'azote n'est pas stéréogène (inversion rapide de la configuration géométrique).

La synthèse de l'alcool **G** à partir du précurseur **H** nécessite la préparation de l'espèce **2**, à laquelle nous allons nous intéresser. Le protocole de synthèse est issu de la publication de l'équipe de R. K. HAYNES [*J. Org. Chem.* **1997**, *62*, N° 14, p 4552–4553] et les étapes en sont décrites sur la figure 2. Comme d'habitude, le groupe éthyle C₂H₅ est noté Et.

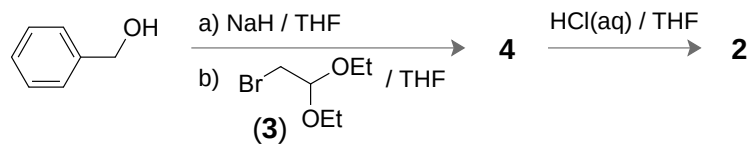


FIGURE 2 – Élaboration de l'espèce **2**

À une suspension d'hydrure de sodium (35 mmol) dans du tétrahydrofurane (THF, solvant), on ajoute lentement, sous agitation magnétique, du phénylméthanol C₆H₅-CH₂OH (ou alcool benzylique, 34 mmol, 3,66 g), sous atmosphère de diazote. Après cessation du dégagement gazeux, du 2-bromo-1,1-diéthoxyéthane **3** (30 mmol, 5,91 g, voir figure) est ajouté doucement, suivi par une solution d'iodure de tétrabutylammonium (C₄H₉)₄N⁺,I⁻ (1,5 mmol) dans du THF. Le mélange est porté à reflux du solvant durant 24 heures et, après traitement et purification – par chromatographie sur colonne de gel de silice suivie d'une distillation –, on isole l'espèce **4** (4,90 g) sous forme d'un liquide incolore.

Le spectre de RMN de la molécule **4**, enregistré en solution dans CDCl₃ à la fréquence de 200 MHz, se présente ainsi :

- $\delta = 7,35 - 7,30$ ppm ; multiplet d'intégration 5H ;
- $\delta = 4,67$ ppm ; triplet d'intégration 1H ; $J = 5,3$ Hz ;
- $\delta = 4,59$ ppm ; singulet d'intégration 2H ;
- $\delta = 3,70$ ppm ; quadruplet d'intégration 4H ; $J = 7,1$ Hz ;
- $\delta = 3,52$ ppm ; doublet d'intégration 2H ; $J = 5,3$ Hz ;
- $\delta = 1,22$ ppm ; triplet d'intégration 6H ; $J = 7,1$ Hz.

- 3.** En détaillant la démarche, dessiner la structure de la molécule **4** et attribuer les signaux aux noyaux des atomes d'hydrogène (protons) qui en sont responsables. On pourra présenter la réponse sous forme d'un tableau ou en indiquant, sur une représentation de la molécule, les différents atomes d'hydrogène, les déplacements chimiques des protons correspondants et les valeurs des constantes de couplage entre ceux-ci.

4. Écrire l'équation de la réaction entre l'hydrure de sodium et le phénylméthanol et préciser la nature du dégagement gazeux observé.

5. L'iodure de tétrabutylammonium est un catalyseur nucléophile. En son absence, la transformation a lieu mais est nettement plus lente. Dans ce cas (**absence d'ions iodure**), nommer et représenter, en justifiant la réponse, le mécanisme le plus probable de la transformation.

6. À l'aide des données quantitatives du protocole expérimental, déterminer la valeur du rendement de la transformation effectuée.

L'acétal **4** est ensuite dissous dans du THF contenant un excès de solution aqueuse concentrée de chlorure d'hydrogène (acide chlorhydrique). Après chauffage à reflux du milieu pendant une heure, puis refroidissement, les traitements adéquats permettent d'isoler le produit **2**, de formule moléculaire $C_9H_{10}O_2$.

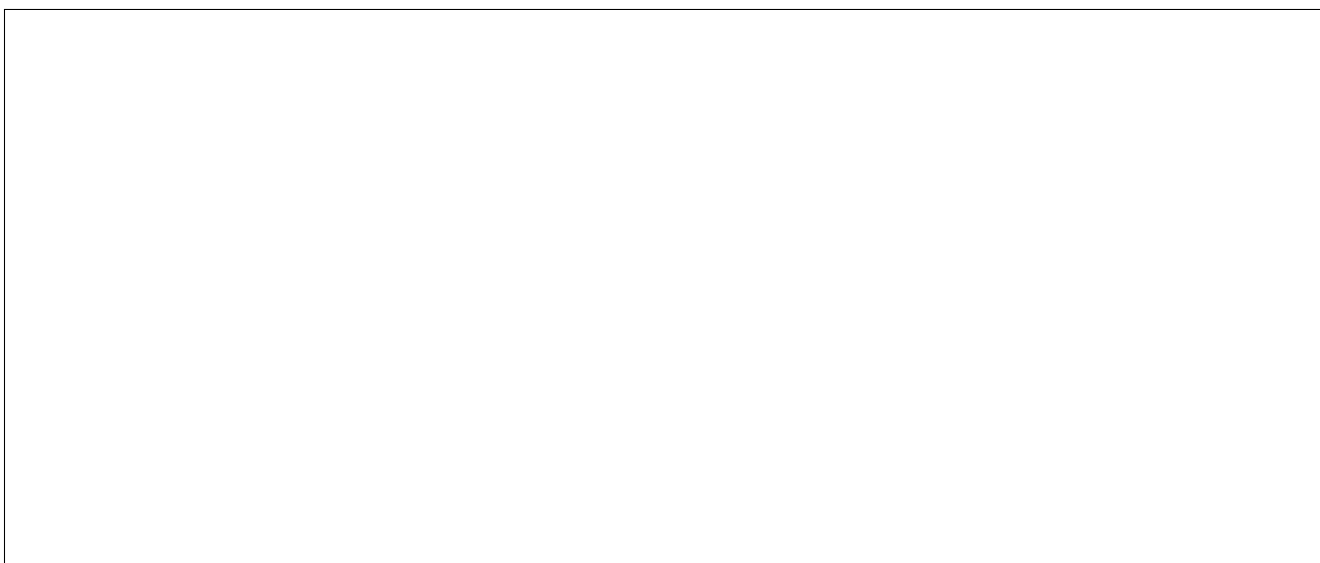
Le spectre de RMN de la molécule **2**, enregistré dans les mêmes conditions que précédemment, se présente ainsi :

- $\delta = 9,73$ ppm ; triplet très fin d'intégration 1H ; $J < 0,5$ Hz ;
- $\delta = 7,38 - 7,34$ ppm ; multiplet d'intégration 5H ;
- $\delta = 4,64$ ppm ; singulet d'intégration 2H ;
- $\delta = 4,11$ ppm ; doublet très fin d'intégration 2H ; $J < 0,5$ Hz.

7. Écrire l'équation de la réaction modélisant la transformation réalisée et préciser la structure de la molécule **2**, sans détailler l'attribution précise des signaux de RMN.



8. Proposer un mécanisme pour la transformation.



Traité par une solution de butyllithium dans l'hexane, l'alcyne **H** donne naissance à un produit **5**. À la solution de ce dernier est ajoutée une solution de l'espèce **2** dans le THF. Une fois la transformation achevée, l'hydrolyse du milieu réactionnel et les traitements adéquats permettent d'isoler l'alcool **6** dont la structure moléculaire est donnée figure 3, page 5. Une réduction partielle de la triple liaison conduit au précurseur **G**, possédant une double liaison C=C de stéréodescripteur *E*.

On rappelle que le butyllithium $[\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Li}]$, noté Bu-Li] possède des propriétés comparables à celles de l'organomagnésien correspondant Bu-MgBr.

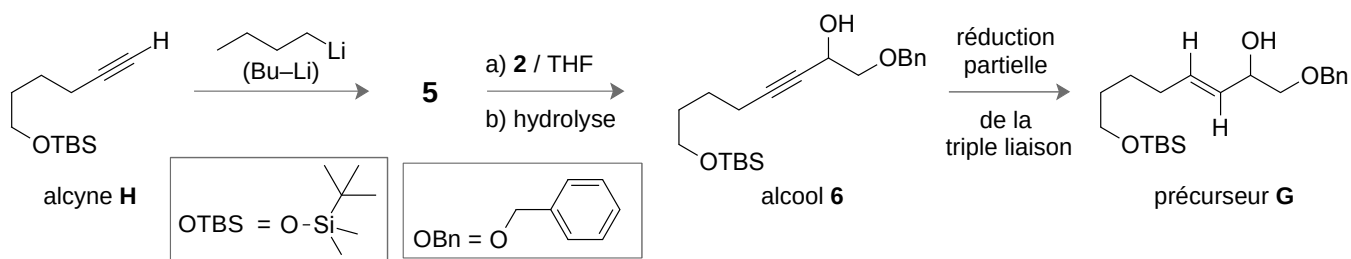
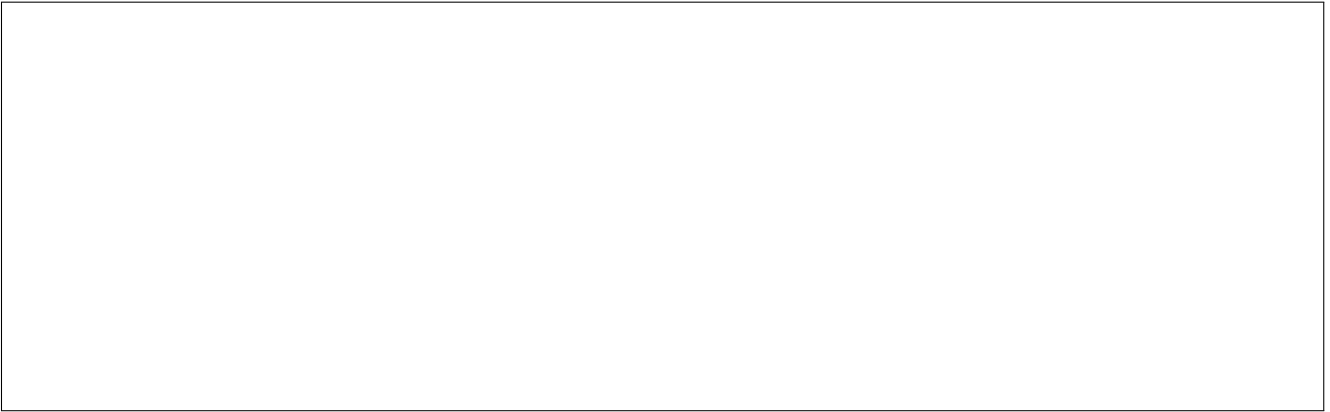


FIGURE 3 – Élaboration de l'espèce **G**

9. Représenter la structure moléculaire de l'espèce **5**, en précisant quelle est la propriété du butyllithium qui est sollicitée dans la formation de celle-ci.



10. Proposer un mécanisme simplifié pour l'étape a) [figure 3, page 5] et indiquer le rôle de l'hydrolyse effectuée dans l'étape b).



11. Expliquer pourquoi les alcools **6** et **G** ainsi préparés sont racémiques.



2 Introduction de la chiralité

Pour obtenir la kopsone naturelle, les auteurs préparent l'alcool **6** par réduction énantiosélective de la cétone correspondante, en présence d'un catalyseur à base de ruthénium [figure 4]. Il est alors nécessaire de déterminer l'excès énantiomérique du produit obtenu et de s'assurer avec certitude de la configuration du centre stéréogène.

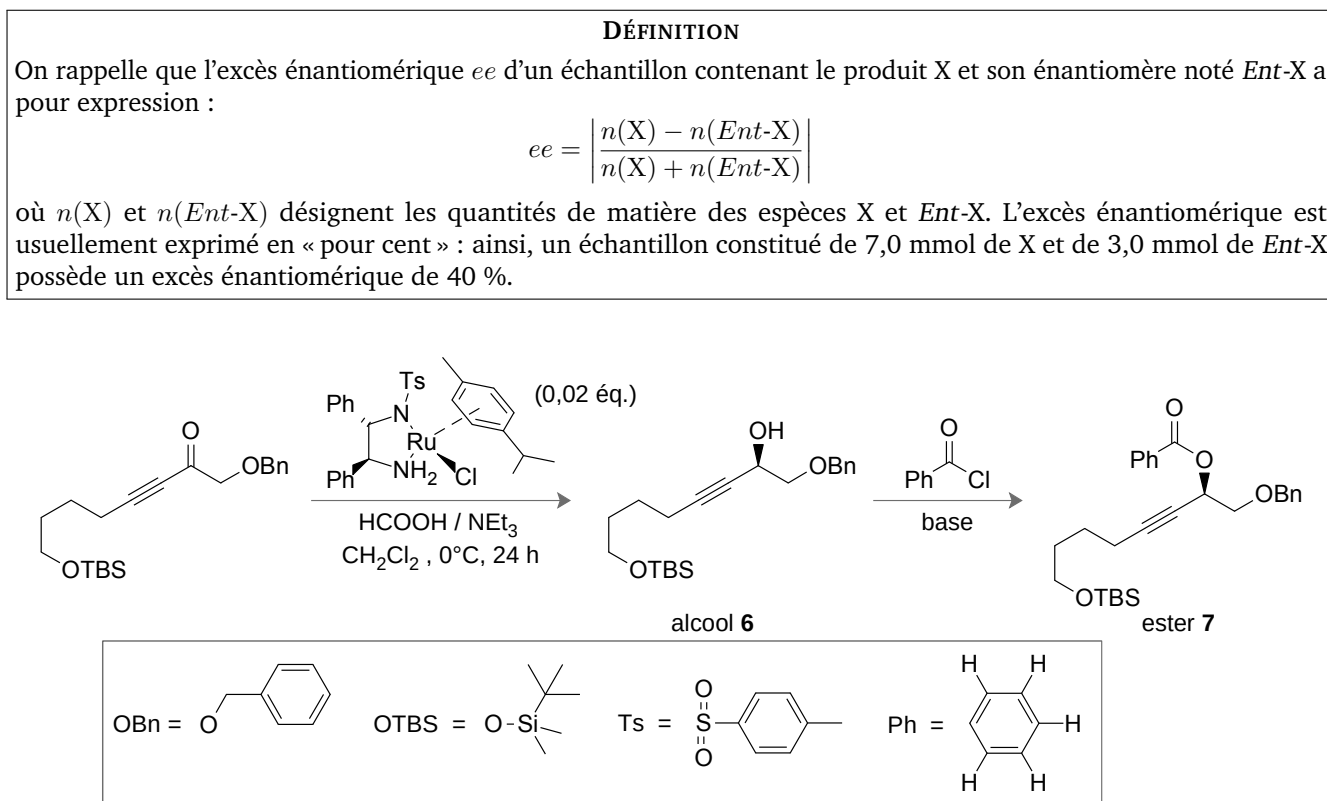


FIGURE 4 – Préparation énantiosélective de l'alcool **6** et analyse de son excès énantiomérique

12. Lors de la réduction de la cétone, indiquer quel est le facteur qui est responsable de l'introduction de la chiralité dans l'alcool **6**.

Pour déterminer l'excès énantiomérique de l'espèce **6** ainsi obtenue, les auteurs la transforment en l'ester **7** en présence d'un excès de chlorure de benzoyle, dans des conditions assurant la conservation de la configuration du centre stéréogène de la molécule **6** [figure 4, page 7]. L'ester **7** est ensuite analysé par chromatographie liquide haute performance (HPLC) sur phase stationnaire chirale et le chromatogramme obtenu est présenté figure 5 page 8, à gauche.

Sur le chromatogramme, « Retention time » représente le « temps de rétention t_R » d'une espèce sur la colonne, c'est-à-dire le temps que met une molécule pour parcourir l'ensemble de celle-ci, de l'injection à la sortie et au passage devant le détecteur.

Chaque signal correspond à une espèce chimique (l'énantiomère majoritaire correspond au signal 1, $t_R \approx 13,5$ min ; l'énantiomère minoritaire correspond au signal 2, $t_R \approx 16,5$ min) et l'aire sous le signal, mesurée en unité arbitraire, est proportionnelle à la quantité de l'espèce chimique correspondante. On admet que la totalité de chacune des espèces introduites en entrée de colonne sort de celle-ci.

On ne se préoccupe pas du signal à $t_R \approx 4$ min.

Au préalable, les auteurs ont analysé dans exactement les mêmes conditions l'ester **7** racémique préparé à partir d'un mélange racémique de l'alcool **6** et de son énantiomère. Le chromatogramme du mélange racémique est présenté figure 5 page 8, à droite.

Les aires sous les signaux sont les suivantes (valeurs données en unité arbitraire) :

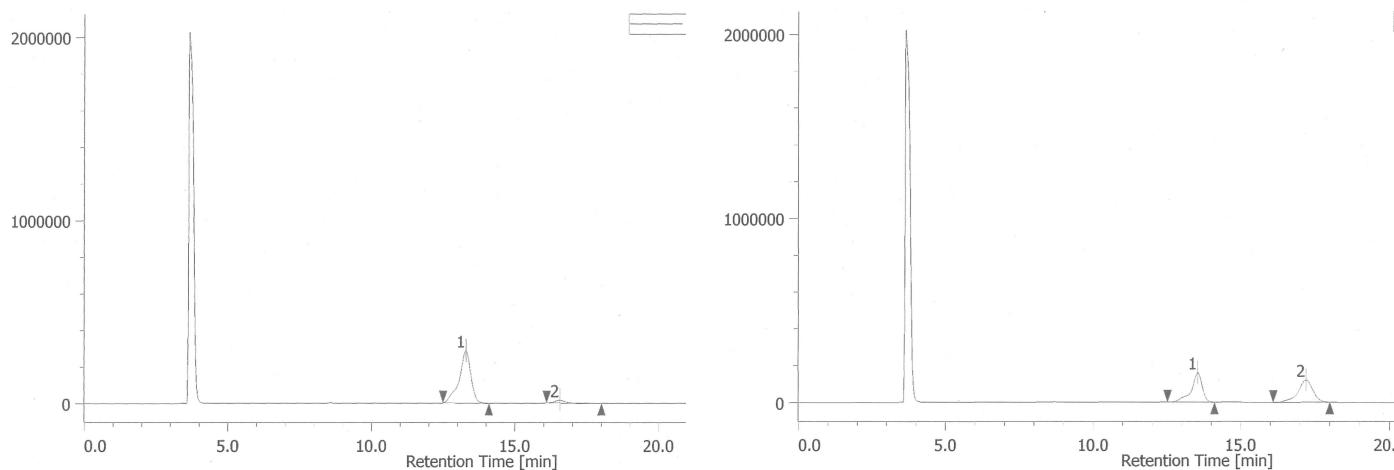


FIGURE 5 – Analyse de l'excès énantiomérique de l'ester 7 : à gauche, ester 7 énantioenrichi, à droite ester 7 racémique

| | Aire sous le signal 1 | Aire sous le signal 2 |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| ester 7 énantioenrichi (à gauche) | 8 034 | 354 |
| ester 7 racémique (à droite) | 4 106 | 4 084 |

13. Expliquer pourquoi il est indispensable d'analyser l'alcool étudié sous forme racémique avant de réaliser l'analyse de l'alcool énantioenrichi. Indiquer deux raisons.

14. Les auteurs indiquent dans leur publication un excès énantiomérique de 90 % pour l'alcool 6 énantioenrichi. Vérifier la compatibilité de cette valeur avec les données des deux chromatogrammes et déterminer les proportions relatives des deux énantiomères dans le composé 6 obtenu lors de la préparation énantiosélective.

Il reste désormais à déterminer avec certitude la configuration du centre stéréogène de l'énantiomère majoritaire dans l'échantillon obtenu de l'alcool **6**. Dans cette optique, les auteurs mettent en œuvre l'analyse par RMN des « esters de MOSHER », détaillée – sur l'exemple du menthol naturel – dans le DOCUMENT 1 en annexe.

L'alcool **6** est séparément mis en réaction avec les deux chlorures énantiomères de l'acide de MOSHER pour donner les deux esters notés (*S*)-MTPA-ester et (*R*)-MTPA-ester [figure 6, page 9]. Comme indiqué dans le DOCUMENT 1, les molécules sont représentées dans leur conformation la plus stable, ce que l'on admet volontiers sans justification. Le noyau benzénique est situé dans le plan de la feuille, les atomes marqués en gras sont situés dans le même plan, grossièrement perpendiculaire au plan de la feuille. Comme usuellement, le groupe méthyle CH_3 est noté Me.

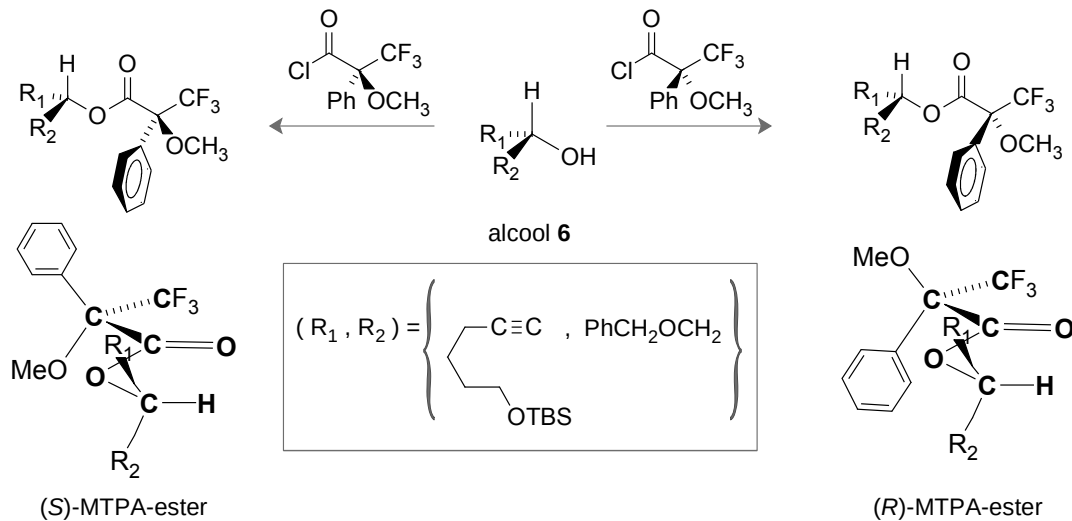


FIGURE 6 – Détermination de la configuration de l'alcool **6**

Pour chacun des deux esters, les valeurs des déplacements chimiques de six protons – notés a_1 , a_2 , b_1 , b_2 , d_1 et d_2 – sont rassemblées dans le tableau 1, page 9. Elles sont données en ppm, relativement au TMS, conformément à l'usage. Les spectres sont enregistrés à la fréquence de 400 MHz. Les protons d_1 et d_2 donnent un signal unique pour chacun des deux esters.

TABLEAU 1 – Données spectroscopiques (déplacements chimiques δ /ppm, constantes de couplage J /Hz)

| | | (<i>S</i>)-MTPA-ester | (<i>R</i>)-MTPA-ester |
|------------------------|---------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| proton a_1 | δ_{a_1} /ppm (intégration 1 H) | 4,48 (d, $J = 12$ Hz) | 4,58 (d, $J = 12$ Hz) |
| proton a_2 | δ_{a_2} /ppm (intégration 1 H) | 4,43 (d, $J = 12$ Hz) | 4,53 (d, $J = 12$ Hz) |
| proton b_1 | δ_{b_1} /ppm (intégration 1 H) | 3,71 (m) | 3,76 (dd, $J = 11$ et 8 Hz) |
| proton b_2 | δ_{b_2} /ppm (intégration 1 H) | 3,65 (m) | 3,70 (dd, $J = 11$ et 4 Hz) |
| protons d_1 et d_2 | δ_d /ppm (intégration 2 H) | 2,23 (dt, $J = 7$ et 2 Hz) | 2,20 (dt, $J = 7$ et 2 Hz) |

On rappelle que :

- dans une molécule possédant au moins un atome stéréogène, les protons des atomes d'hydrogène d'un groupe CH_2 peuvent perdre leur équivalence usuelle et, par conséquent, donner deux signaux distincts. Dès lors, le couplage entre ces deux protons devient visible sur le spectre et la constante de couplage est usuellement de l'ordre de 8 à 20 Hz ;
- dans des systèmes partiellement rigidifiés (alcènes, alcynes, noyaux benzéniques par exemple), des couplages à longue distance (atomes séparés par quatre liaisons) peuvent apparaître et compliquer le spectre. La constante de couplage est usuellement de l'ordre de 1 à 3 Hz.

15. Attribuer à chacun des groupes R_1 et R_2 sa structure (elles sont globalement précisées sur la figure 6) en supposant que l'alcool **6** possède la configuration dessinée sur la figure 4, page 7. En utilisant le DOCUMENT 1, vérifier la compatibilité entre les données spectroscopiques et la configuration de l'alcool **6**. **Attention!** La résolution de cette question demande du temps, de la réflexion et une prise d'initiatives. Tout raisonnement même incomplet sera valorisé lors de la correction.

Dans toute la suite, on raisonnera à partir de la structure de l'énantiomère ultra-majoritaire de l'espèce **6** représenté sur les figures. Les conditions opératoires des transformations suivantes laissent penser que l'excès énantiomérique des différents échantillons ne varie pas dans la suite de la synthèse.

3 Suite de la synthèse

Dans un premier temps, la triple liaison de l'alcool **6** énantiométrique est partiellement réduite en double liaison de stéréodescripteur *E*, ce qui donne naissance à l'alcool **G** avec un rendement de 97 %. Ce dernier est alors traité, en solution dans du dichlorométhane, par du chlorure de propanoyle $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Cl}$ (1,2 équivalent molaire) en présence de pyridine (2,4 équivalents molaires). Après agitation pendant 20 minutes à température ambiante, une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium est ajoutée, les phases sont séparées et le produit **8** est isolé puis purifié [figure 7, page 11].

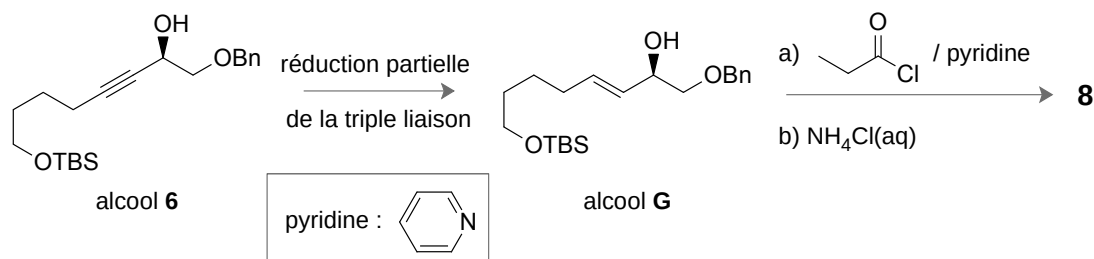
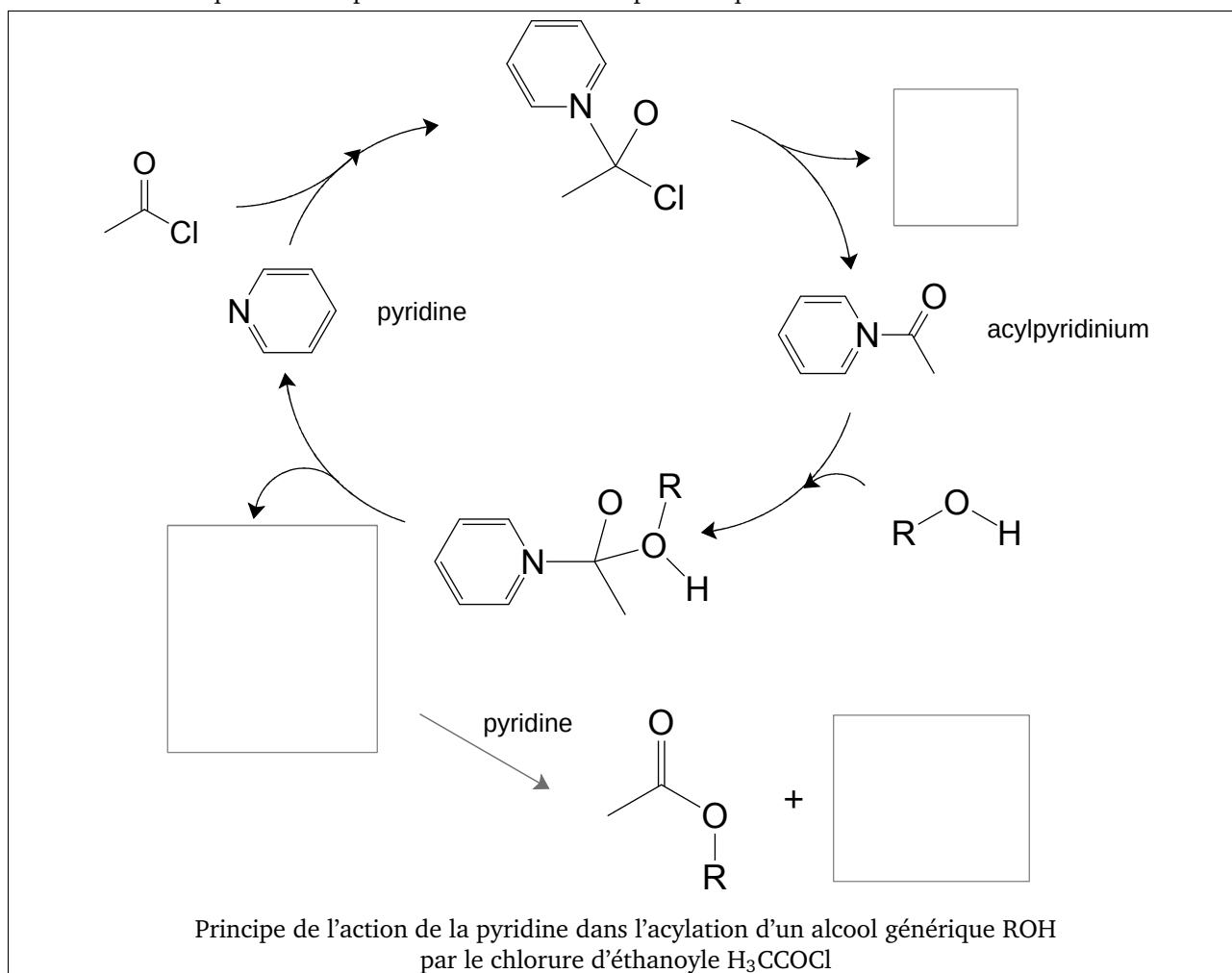


FIGURE 7 – Préparation du composé **8**

L'analyse de la transformation fait apparaître un double rôle pour la pyridine : un rôle basique mais aussi un rôle de catalyseur nucléophile. Elle intervient vraisemblablement dans une « boucle catalytique » représentée dans le cadre réponse ci-après. Sur cette figure, les espèces chimiques sont – volontairement – représentées sans leurs éventuels doublets, lacunes et charges formelles.

16. Certaines espèces chimiques sont absentes de la figure. Les faire apparaître dans les cadres vides et, pour chaque molécule (ou ion) apparaissant dans le mécanisme proposé, faire figurer l'ensemble des doublets électroniques et des éventuelles charges formelles et lacunes. Représenter aussi, dans le formalisme des flèches courbes, les transferts de doublets électroniques entre espèces ou au sein d'une espèce unique.



17. Proposer une interprétation **précise** du rôle catalytique de la pyridine.

18. Expliquer l'intérêt de l'ajout de la solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium par rapport à un simple traitement du milieu réactionnel par de l'eau. On se référera aux données d'acido-basicité présentées dans le DOCUMENT 3. On précise par ailleurs que la pyridine est très soluble dans le dichlorométhane comme dans l'eau.

Une séquence réactionnelle complexe (non détaillée) permet d'obtenir, dans un premier temps, l'alcool **E** diastéréoisomériquement pur, dont le squelette carboné préfigure celui du précurseur cyclique **B** [figure 8, page 12] puis, dans un second temps, l'aldéhyde **D**.

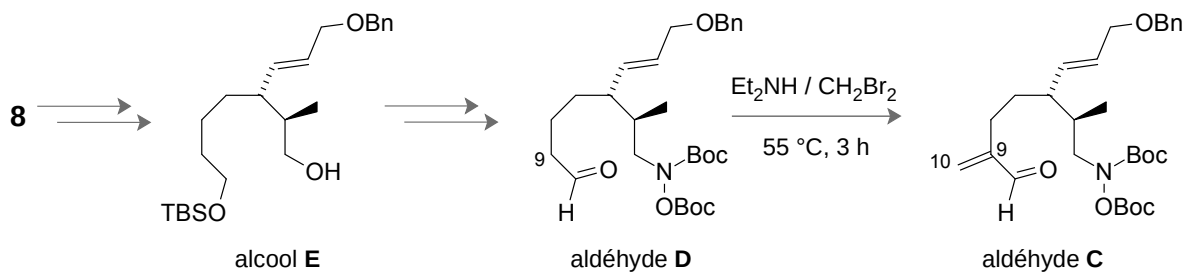


FIGURE 8 – Obtention du composé **D**

L'étape suivante (passage de l'aldéhyde **D** à l'aldéhyde **C**) consiste à introduire l'atome de carbone 10C – sous forme de groupe méthylène CH₂ – sur l'atome de carbone 9C en position *alpha* du groupe carbonyle CHO de l'aldéhyde **D**. Une méthode simple **pourrait consister** à mettre en œuvre une réaction d'aldolisation croisée (suivie de crotonisation) entre l'aldéhyde **D** et le méthanal H₂C=O en présence d'une base comme l'hydroxyde de sodium en solution aqueuse [figure 9, page 13].

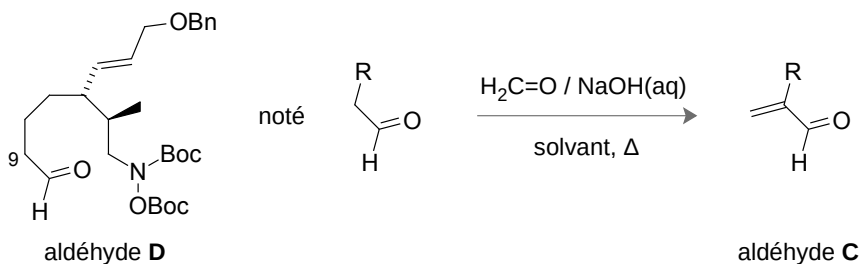


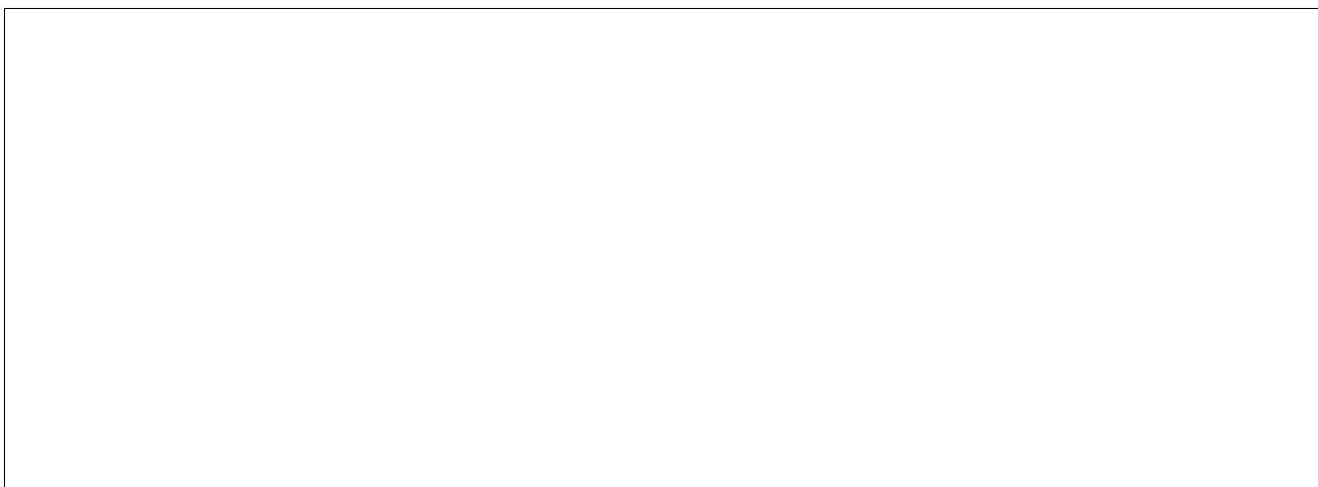
FIGURE 9 – Obtention de l'aldéhyde **C** par une éventuelle séquence aldolisation croisée / crotonisation

19. Proposer un mécanisme pour cette transformation.

20. En pratique, le rendement de cette transformation en produit **C** est très faible ; il se forme notamment l'espèce RC(CH₂OH)₂-CHO. Expliquer l'origine de ce produit parasite en détaillant le mécanisme de sa formation.

Par conséquent, pour le passage de l'aldéhyde **D** à l'aldéhyde **C**, les auteurs envisagent une transformation plus complexe mais dont le rendement (54 %) est nettement meilleur (quoiqu'encore assez moyen...), en utilisant comme réactif un mélange de diéthylamine Et_2NH (2,5 équivalents molaires) et de dibromométhane CH_2Br_2 (à la fois solvant et réactif, en grand excès) [figure 8, page 12]. Selon toute vraisemblance, il se forme dans ce milieu le « sel d'ESCHENMOSER » de formule $(\text{H}_2\text{C}=\text{N}^+\text{Et}_2, \text{Br}^-)$, sous forme d'une paire d'ions plus ou moins séparée.

21. Justifier le caractère électrophile du sel d'ESCHENMOSER et proposer un mécanisme pour la formation de celui-ci.



En solution dans le dichlorométhane, l'aldéhyde **C** est traité par un excès d'acide trifluoroacétique F_3CCOOH (TFA, acide fort), ce qui permet la transformation du groupe $\text{N}(\text{Boc})(\text{OBoc})$ en groupe NHOH . On observe conjointement la formation de deux gaz, le 2-méthylpropène et le dioxyde de carbone. Une fois la transformation achevée, le milieu réactionnel est traité par de la triéthylamine NEt_3 (même quantité de matière que celle de TFA) puis porté quatre heures à reflux du solvant. À l'issue de cette transformation complexe et après neutralisation du milieu, l'espèce polycyclique **A** est isolée avec un rendement de 76 % [figure 10, page 14].

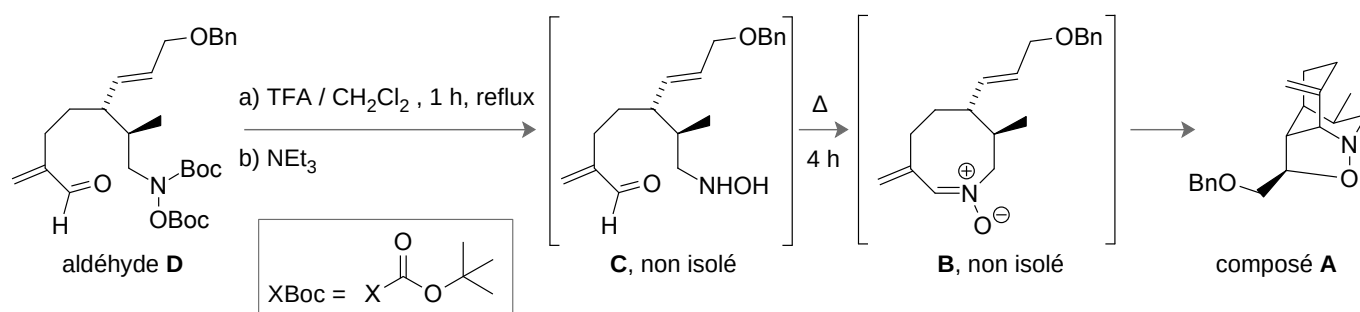
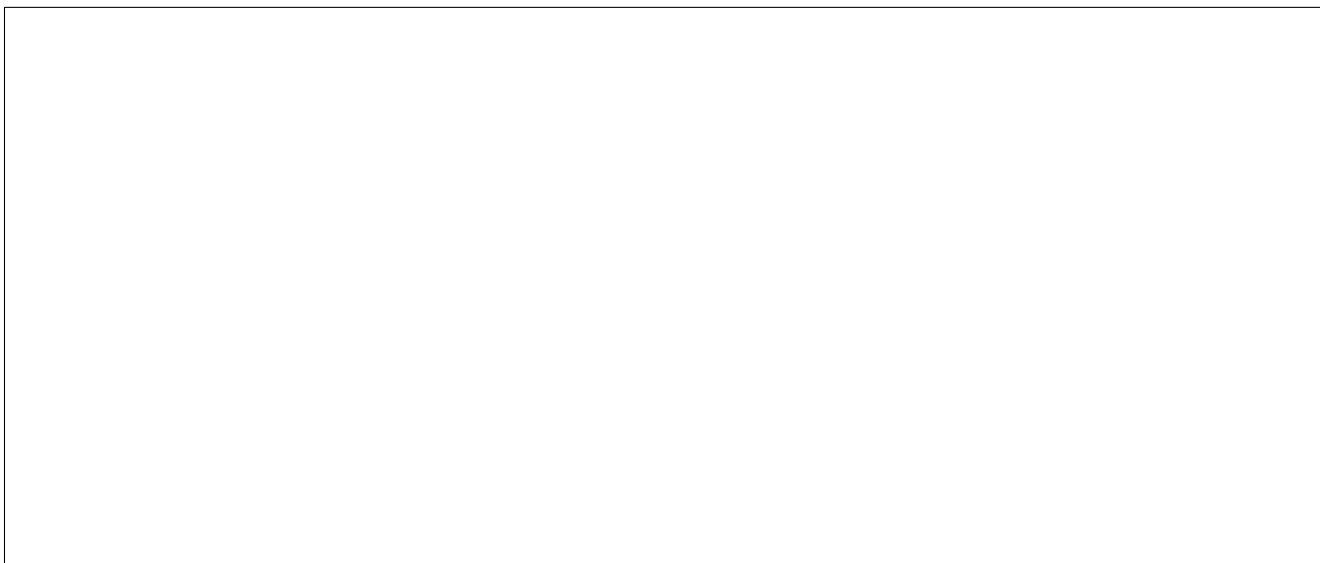


FIGURE 10 – Obtention du composé **A**

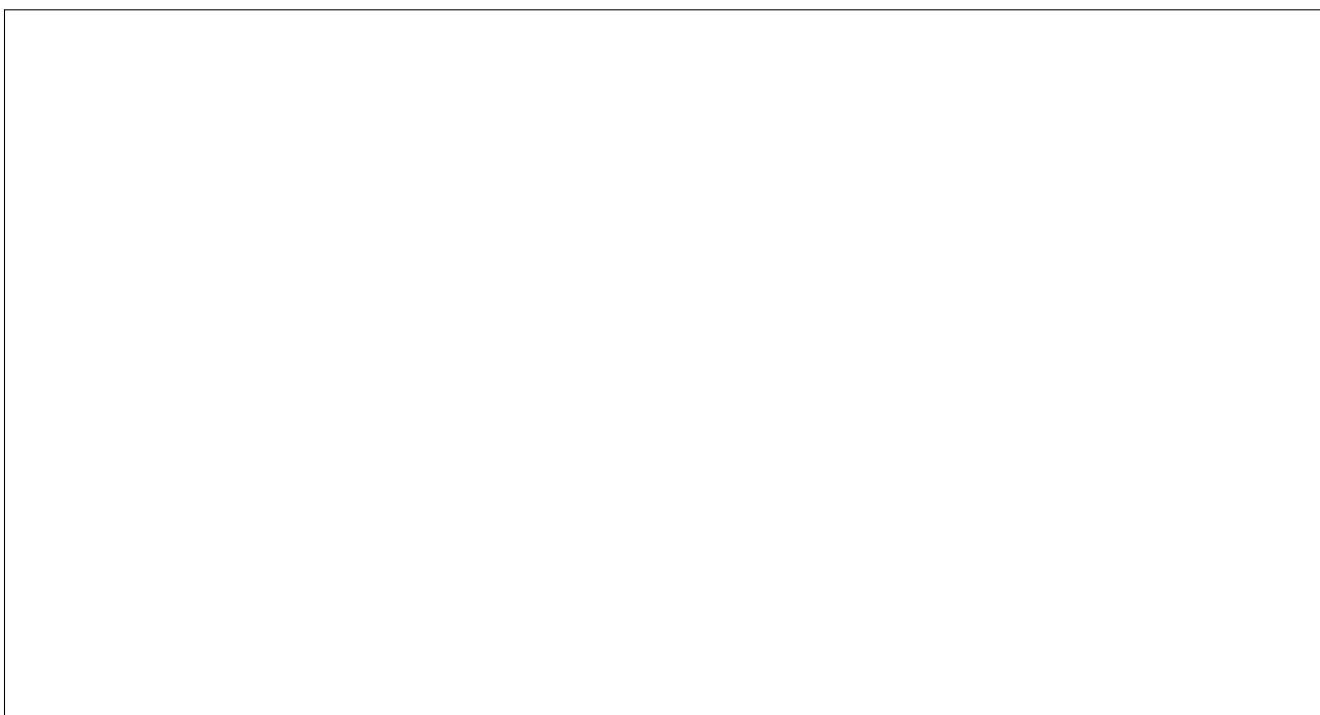
22. Écrire l'équation de la réaction entre un réactif générique $\text{RN}(\text{Boc})(\text{OBoc})$ et l'acide trifluoroacétique en fort excès, noté AH (rappel, acide fort), conduisant à la formation de 2-méthylpropène et de dioxyde de carbone. Préciser sous quelle forme exacte se trouve le produit organique obtenu avant l'addition de la triéthylamine.



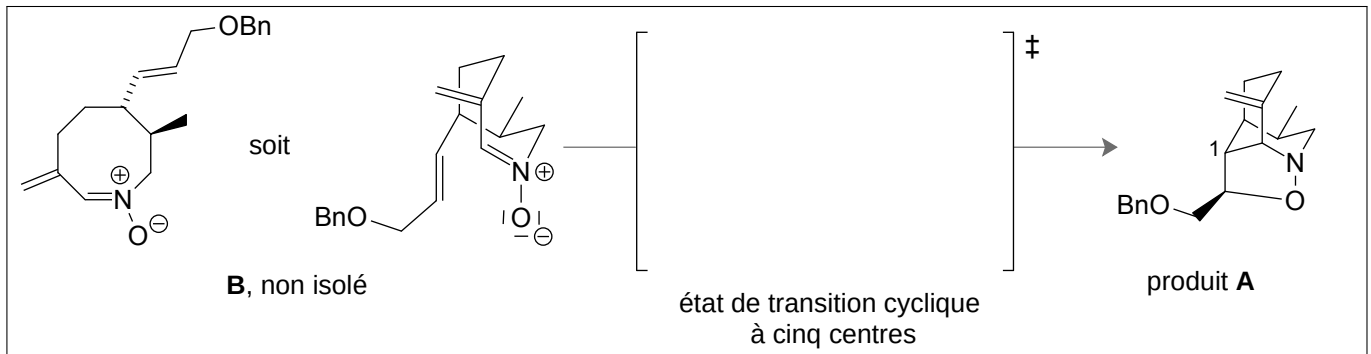
23. Certaines étapes du mécanisme de passage d'un réactif générique ROBoc à l'alcool ROH font intervenir, en milieu acide, une élimination pseudo-monomoléculaire de type E1. Détailler l'ensemble du mécanisme de passage de ROBoc à l'alcool ROH.



24. L'addition de la triéthylamine au milieu réactionnel suivie du chauffage à reflux permet la formation du produit **A**, via l'espèce monocyclique **B** qui n'est pas isolée. Proposer un mécanisme pour la formation de l'espèce **B** à partir de **C**, après avoir identifié dans la molécule **C** le(s) site(s) électrophile(s) et nucléophile(s).



25. La cyclisation de l'espèce **B** conduisant au précurseur **A** se déroule spontanément, selon un acte élémentaire unique où les liaisons entre atomes sont toutes simultanément modifiées (processus électrocyclique). Imaginer l'état de transition cyclique à 5 centres correspondant et, sur la figure ci-après, le représenter en y faisant figurer (en pointillés) les liaisons en train de se former ou de se modifier, ainsi que les transferts de doublets correspondants (flèches courbes).

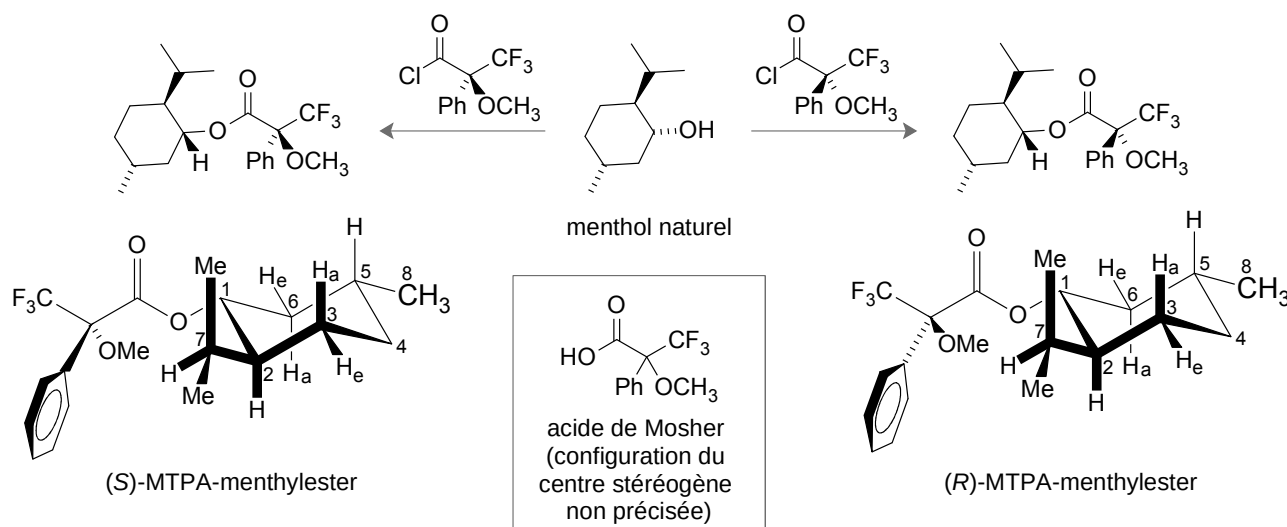


Le passage du produit **A** à la kopsonne n'est pas étudié. Il nécessite la réduction stéréosélective de la double liaison C=C exocyclique, l'introduction d'un groupe méthyle sur l'atome d'azote, la coupure de la liaison N–O et, difficulté majeure, une coupure oxydante de la chaîne latérale portée par l'atome de carbone 1C, que les auteurs ont eu beaucoup de difficultés à mettre au point.

*
* *

DOCUMENT 1 – Utilisation des esters de MOSHER pour l'analyse stéréochimique d'un alcool chiral

La détermination de la configuration géométrique d'un centre stéréogène portant un groupe hydroxyle OH peut se réaliser avec une quasi certitude par l'analyse des spectres de RMN de deux esters diastéréo-isomères préparés par réaction de l'alcool étudié avec, séparément, les deux énantiomères du chlorure de l'acide 3,3,3-trifluoro-2-méthoxy-2-phénylpropanoïque [$F_3C-C(OMe)(Ph)-COOH$, l'acide de MOSHER, noté MTPA], comme indiqué sur la figure ci-après sur l'exemple du menthol naturel [T. HOYE et coll., *Nature Protocols* **2007**, 2, p 2451–2458], selon la méthode proposée par l'équipe du professeur KASIKAWA [*J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, p 4092–4096].



Sur cette figure, les molécules sont représentées dans leur conformation *a priori* la plus stable. Les liaisons situées en avant du plan de la figure sont marquées en traits gras.

Une analyse détaillée des spectres de RMN des deux esters du menthol met en évidence une différence de valeurs du déplacement chimique d'un certain nombre de protons, selon que l'on a utilisé l'un ou l'autre des deux acides (ou leurs chlorures) énantiomères. Les valeurs de ces différences sont tabulées ci-après ; pour les protons correspondants, on donne la valeur de la différence $\Delta\nu^{SR}$ des fréquences relatives de résonance $\nu^S - \nu^R$ par rapport au TMS, obtenues à l'aide de la relation liant celles-ci aux déplacements chimiques correspondants. Les atomes d'hydrogène sont numérotés selon la numérotation des atomes de carbone qui les portent [voir figure ci-dessus].

| protons des atomes | He(6) | Ha(6) | H(8) | H(7) | Ha(3) et He(3) |
|-----------------------------|-------|-------|------|------|----------------|
| $(\nu^S - \nu^R)/\text{Hz}$ | +25 | +70 | +15 | -160 | -10 |

Cette différence de fréquences de résonance (donc de déplacements chimiques) est due à la présence du noyau benzénique du groupe phényle C_6H_5 porté par l'atome stéréogène, qui se situe en gros dans un plan perpendiculaire au plan contenant les groupes CF_3 et $C=O$, issus de l'acide de MOSHER, ainsi que les atomes O, 1C et 4C de l'alcool étudié. On démontre – et nous l'admettons volontiers – que :

- les noyaux des atomes d'hydrogène (protons) situés au dessus ou au dessous du plan du noyau benzénique subissent un phénomène de blindage magnétique, c'est-à-dire une diminution de leur fréquence de résonance (donc de déplacement chimique) par rapport à une situation de référence, lié à la distribution spatiale des électrons π délocalisés du noyau benzénique ;
- inversement, les noyaux des atomes d'hydrogène situés dans le plan du noyau (ou au voisinage de ce plan) subissent un déblindage magnétique, autrement dit une augmentation de leur fréquence usuelle de résonance.

Ces phénomènes sont d'autant plus importants (notamment pour le blindage) que la proximité de l'atome d'hydrogène correspondant est grande par rapport au plan du cycle.

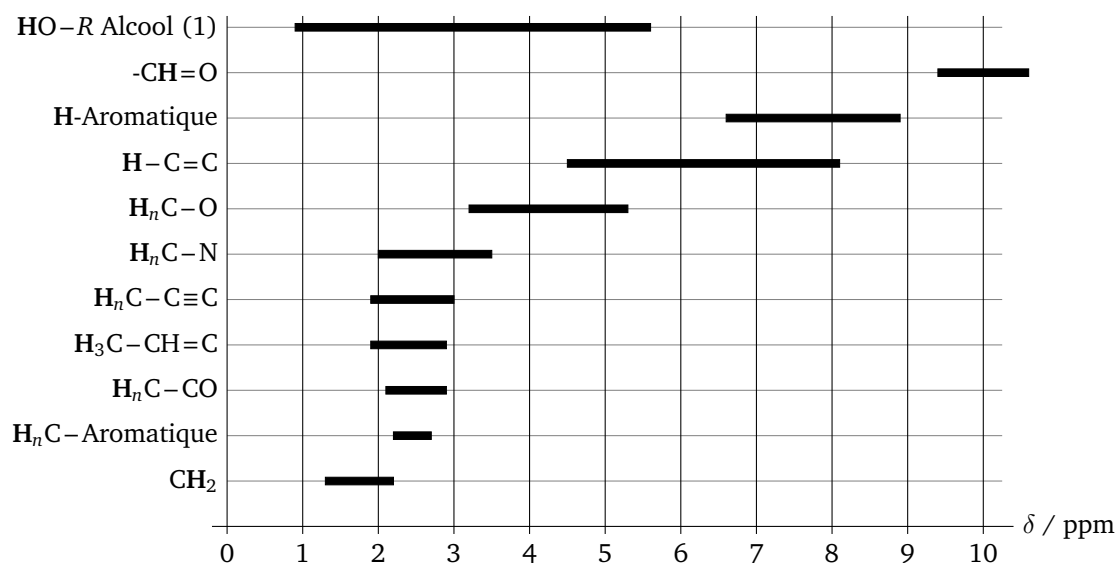
Le signe de la différence $\Delta\nu^{SR}$ pour des protons, même situés relativement loin du plan du noyau benzénique, permet ainsi de préciser leur position par rapport à ce dernier et, par conséquent, de déterminer – pratiquement à coup sûr – la configuration du centre stéréogène étudié.

On rappelle la relation liant le déplacement chimique δ d'un proton, exprimé en ppm (parties par million), sa fréquence relative de résonance ν par rapport à une référence (ici le TMS $Si(CH_3)_4$, abréviation de tétraméthylsilane) et la fréquence ν_0 caractéristique de l'appareil de RMN :

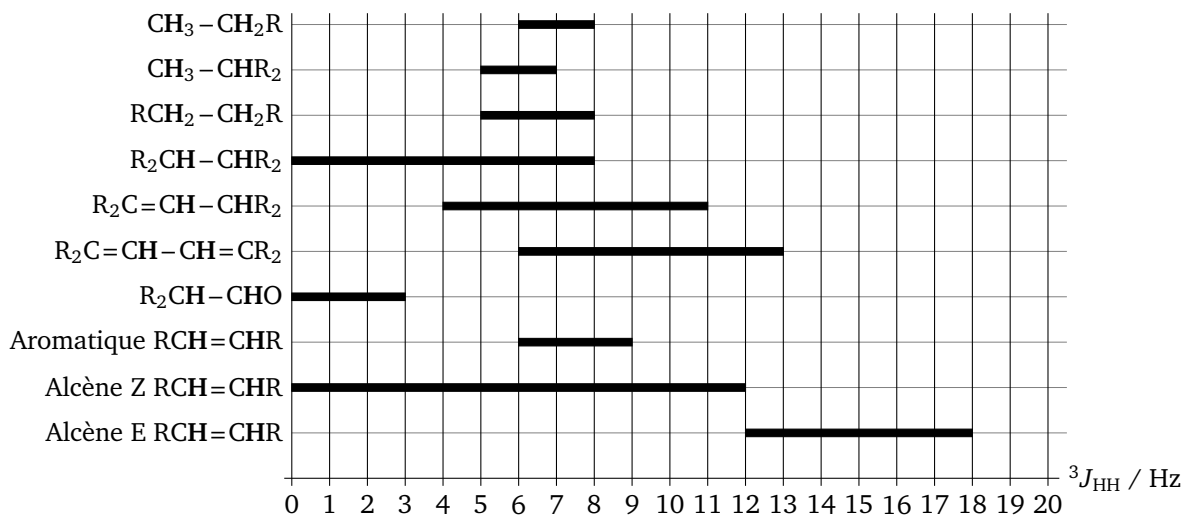
$$\delta = 10^6 \times \frac{\nu - \nu_0}{\nu_0}$$

de sorte que, pour un spectre enregistré à la fréquence $\nu_0 = 400$ MHz, une différence de fréquences relatives de résonance de 10 Hz (facile à mesurer avec précision sur les appareils d'aujourd'hui) correspond à une différence de déplacements chimiques de 0,025 ppm.

DOCUMENT 2 – Tables de données en RMN

Sélection de déplacements chimiques en RMN ^1H par rapport au tétraméthylsilane

(1) – Le signal des protons des groupes OH peut ou non être visible même quand le spectre est enregistré dans CDCl_3 , c'est imprévisible...

Constantes de couplage vicinal ($^3J_{\text{HH}}$) (en Hz)Constantes de couplage géminales ($^2J_{\text{HH}}$) : 0 – 20 Hz, typiquement entre 8 et 20 HzConstantes de couplage « à longue distance » ($^4J_{\text{HH}}$) : 1 – 3 Hz

DOCUMENT 3 – Estimation des valeurs de pK_a de couples acidobasiques

L'acide trifluoroacétique (TFA) ainsi que les acides conjugués des alcools, des éthers-oxyde, des acides carboxyliques ou des esters, sont des acides forts.

| Couple | pK_a |
|---|---------|
| Acide carboxylique / ion carboxylate | 4 – 5 |
| Ion pyridinium / pyridine | 5 |
| NH_4^+ (aq) / NH_3 (aq) | 9,2 |
| Ammonium $\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3\text{NH}^+$ / amine aliphatique $\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3\text{N}$ | 9 – 11 |
| $\text{RN}(\text{OBoc})(\text{Boc})\text{H}^+$ (aq) / $\text{RN}(\text{OBoc})\text{Boc}$ (aq) | 5 – 6 |
| HCO_3^- (aq) / CO_3^{2-} (aq) | 10,3 |
| Alcool ROH / alcoolate RO^- | 16 – 20 |
| Cétone ou aldéhyde $\text{RC}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{R}$ / anion $(\text{RC}(=\text{O})-\text{CHR})^-$ | 20 |
| Ester $\text{RCH}_2-\text{COOR}^1$ / anion $(\text{RCH}-\text{COOR}^1)^-$ | 25 |
| $\text{H}_2(\text{g}), \text{Na}^+$ / NaH | > 35 |
| Amine secondaire R_2NH / amidure R_2N^- | 30 – 35 |
| $\text{BuH}(\text{g}), \text{Li}^+$ / BuLi | > 45 |
| $\text{RH}, \text{Mg}^{2+}, \text{Br}^-$ / RMgX | > 45 |