

SESSION 2017

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.

INFORMATION AUX CANDIDATS

Vous trouverez ci-après les codes nécessaires vous permettant de compléter les rubriques figurant en en-tête de votre copie

Ces codes doivent être reportés sur chacune des copies que vous remettrez.

Concours	Section/option	Epreuve	Matière
EAE	1500B	101	0386

Composés à symétrie C_2 et réactions énantiosélectives

Dès 1971, dans sa publication sur l'hydrogénation énantiosélective d'énamides¹, le chimiste français Henri KAGAN relève l'importance des ligands à symétrie C_2 en catalyse énantiosélective par des complexes de métaux de transition. L'utilisation de ces ligands limite le nombre de stéréo-isomères possibles tant pour les complexes formés que pour les états de transition et donc simplifie le déroulement et, par suite, l'étude stéréochimique de la transformation.

La composition comporte deux parties où sont présentés des exemples de réactions énantiosélectives mettant en jeu des ligands à symétrie C_2 :

- des réactions de DIELS-ALDER, mises au point en version énantiosélective par l'équipe de David EVANS (partie 1) ;
- des réactions d'allylation et d'aldolisation, exploitées dans la synthèse d'un précurseur de la fostriecine et mises au point en version énantiosélective par les équipes de Herbert C. BROWN et Barry TROST (partie 2).

PLAN

1 Questions préliminaires

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

- 2.1 Préparation du cyclopentadiène
- 2.2 Réaction de DIELS-ALDER en série racémique
- 2.3 Réaction de DIELS-ALDER énantiosélective
 - 2.3.1 Préparation de l'imide **3**
 - 2.3.2 Synthèse du catalyseur à symétrie C_2 , à base de cuivre(II)
 - 2.3.3 Élaboration d'un modèle rendant compte de l'énantiosélectivité de la réaction étudiée
 - 2.3.4 Validation du modèle
 - 2.3.5 Modification du modèle dans le cas d'un catalyseur à symétrie C_2 , à base de magnésium(II)
- 2.4 Application à la synthèse de l'acide ent-shikimique

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

- 3.1 Composés à symétrie C_2 et réaction d'allylation énantiosélective
- 3.2 Composés à symétrie C_2 et réaction d'aldolisation énantiosélective
 - 3.2.1 Réaction d'aldolisation
 - 3.2.2 Préparation du catalyseur
 - 3.2.3 Aldolisation en présence du catalyseur

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

De manière générale, toute prise d'initiative sera valorisée et les éléments de démarche seront évalués, même si celle-ci n'aboutit pas.

Lorsqu'il est demandé de représenter 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 rigueur 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.

1. H. KAGAN, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *94*, 6430

1 Questions préliminaires

Cette composition porte sur l'induction asymétrique en synthèse organique. Elle débute par des considérations de symétrie sur les molécules mises en œuvre. Un des exemples les plus classiques de ligand à symétrie C_2 utilisé pour préparer des complexes métalliques, catalyseurs de réactions énantiosélectives, est le (2*R*, 3*R*)-tartrate de diéthyle (ou, en nomenclature systématique, le (2*R*, 3*R*)-2,3-dihydroxybutanedioate de diéthyle).

1. Sur cet exemple, indiquer ce que signifie l'expression « ligand à symétrie C_2 ».

On examine ensuite dans quelles conditions doit être effectuée une induction asymétrique. Considérons pour cela la transformation de deux réactifs **A** et **B**, achiraux, dans un solvant achiral, dont la réaction fournit un couple d'énantiomères **C** et **ent-C**, solubles dans le milieu réactionnel.

2. Expliquer pourquoi, quelles que soient les conditions (absence ou présence d'un catalyseur **E** chiral énantiomériquement pur), une évolution du système sous contrôle thermodynamique ne peut que conduire au mélange équimolaire de **C** et de son énantiomère.

On suppose désormais que l'évolution du système se déroule sous contrôle cinétique.

3. En proposant les schémas cinétiques les plus simples possibles pour décrire la transformation du système, expliquer pourquoi :
 - en l'absence de catalyseur chiral, il se forme nécessairement le mélange racémique de **C** et de **ent-C** ;
 - en présence d'un catalyseur chiral, il peut se former des proportions différentes de **C** et de **ent-C**, ce qui rend la transformation potentiellement énantiosélective.

Lorsqu'une transformation est susceptible de conduire au mélange d'un composé **C** et de son énantiomère **ent-C**, il est nécessaire de quantifier l'énantiosélectivité de celle-ci. On définit « l'excès énantiomérique » du produit obtenu, noté *ee* par la relation :

$$ee = \left| \frac{n(\mathbf{C}) - n(\mathbf{ent-C})}{n(\mathbf{C}) + n(\mathbf{ent-C})} \right|$$

où $n(X)$ est la quantité de l'espèce X dans l'échantillon. Se pose alors le problème de la détermination des proportions relatives de **C** et de **ent-C**. Plusieurs méthodes classiques sont envisageables, par exemple la mesure du pouvoir rotatoire de l'échantillon, l'analyse par chromatographie sur phase stationnaire chirale ou encore l'analyse par RMN après traitement par un agent chiral énantiomériquement pur.

4. Indiquer quel est le point commun à ces trois méthodes.
5. Discuter des avantages et des limites de chacune de ces méthodes.

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

En 1991, les équipes de Elias James COREY – prix NOBEL de chimie 1990 – et de David EVANS publient simultanément dans le *Journal of the American Chemical Society* la synthèse et l'utilisation de complexes métalliques de bis-oxazolines à symétrie C_2 énantiomériquement pures. De très nombreuses bis-oxazolines ont été préparées depuis (dans une revue publiée en 2011, Karl Anker JORGENSEN en recense plus de 240!) et leur usage s'est beaucoup développé en synthèse organique. Sur la figure 1 est représentée la bis-oxazoline **1**, dont la synthèse et la mise en œuvre ont été décrites par D. EVANS et coll. dès 1991, et à l'utilisation de laquelle nous allons nous intéresser en étudiant des réactions de DIELS-ALDER entre le cyclopentadiène et des diénophiles dérivés de l'acide propénoïque $H_2C=CH-COOH$, en présence ou non de complexes chiraux préparés à partir de bis-oxazolines et de sels de métaux (cuivre et magnésium).

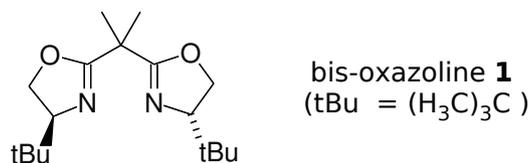


FIGURE 1 – Structure de la bis-oxazoline **1**

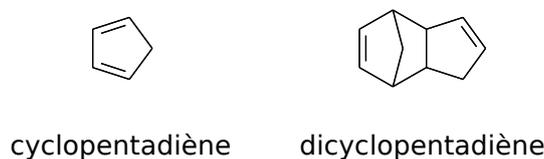


FIGURE 2 – Formules topologiques du cyclopentadiène et du dicyclopentadiène commercial

2.1 Préparation du cyclopentadiène

Le cyclopentadiène est obtenu à partir du « dicyclopentadiène » commercial, mélange d'hydrocarbures dont une formule topologique est représentée figure 2.

Le protocole opératoire pour la préparation du cyclopentadiène à partir du « dicyclopentadiène » est le suivant² : porter le mélange de dicyclopentadiènes à 250 °C, température à laquelle ils restent liquides, puis adapter une colonne VIGREUX et distiller le cyclopentadiène qui se forme *in situ* (température d'ébullition sous pression standard : 42 °C).

- Interpréter la non-existence du cyclopentadiène à température ambiante et la formation des dicyclopentadiènes à température plus élevée. On précisera les hypothèses du modèle.

On donne les enthalpies standards de dissociation $\Delta_{\text{diss}}H^\circ$ des liaisons C–C et C=C, respectivement égales à $3,3 \times 10^2 \text{ kJ mol}^{-1}$ et $5,9 \times 10^2 \text{ kJ mol}^{-1}$.

2.2 Réaction de DIELS-ALDER en série racémique

Dans cette section, on s'intéresse à la formation du composé **2** dont la formule topologique est représentée figure 3.



FIGURE 3 – Formule topologique du composé **2**

- Déterminer sous combien de stéréo-isomères de configuration existe ce composé. Justifier avec soin la réponse.

Le cyclopentadiène réagit avec le propénoate de méthyle pour conduire au composé **2** racémique, de manière très majoritaire [figure 4].

Les orbitales frontalières du cyclopentadiène et du propénoate de méthyle, calculées dans la méthode AM1 et extraites de la base en ligne ORBIMOL, sont décrites dans les tableaux 1 et 2. La numérotation des atomes est conforme à la numérotation systématique selon l'IUPAC. Seules sont indiquées les valeurs des coefficients des orbitales atomiques $2p_y$ sur les atomes de carbone (les molécules sont situées dans le plan xz). Les énergies des niveaux électroniques sont données en électron-Volt (eV).

- Représenter les conformations *s-cis* et *s-trans* du propénoate de méthyle.
- Définir les faces *Si* et *Re* de la double liaison C=C du propénoate de méthyle.

2. *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 5, p.16 (1973) ; Vol. 42, p.8 (1962)]

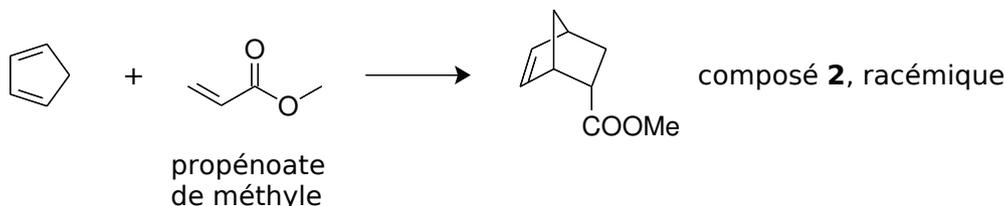


FIGURE 4 – Formation du composé **2**

TABLEAU 1 – Orbitales frontalières du cyclopentadiène : énergie et coefficients sur les différents atomes de carbone

	Énergie	C1	C2	C3	C4	C5
HO	-9,1 eV	0,57	0,42	-0,42	-0,57	0
BV	0,48 eV	0,54	-0,40	-0,40	0,54	0

TABLEAU 2 – Orbitales frontalières du propénoate de méthyle : énergie et coefficients sur les différents atomes de carbone

	Énergie	C1	C2	C3
HO	-11,1 eV	0,06	0,68	0,65
BV	0,01 eV	-0,43	-0,48	0,66

- En indiquant quelles hypothèses sous-tendent le raisonnement, justifier la formation des stéréo-isomères majoritairement obtenus.
- Expliquer pourquoi le produit est obtenu sous forme d'un mélange racémique. On mènera un raisonnement fondé sur l'étude des états de transition.

2.3 Réaction de DIELS-ALDER énantiosélective

Les énantiomères de la plupart des composés chiraux ayant des activités biologiques fortement différentes, de nombreuses méthodes ont été développées afin de rendre énantiosélectives les synthèses chimiques. Ainsi, la réaction énantiosélective de DIELS-ALDER entre des dérivés de l'acide propénoïque et le cyclopentadiène, en présence de complexes métalliques de ligands chiraux de type bis-oxazoline, a fait l'objet d'études approfondies afin d'en élucider le mécanisme.

L'une des réactions les plus étudiées fait intervenir l'imide **3** dérivé de l'acide propénoïque [figure 5].

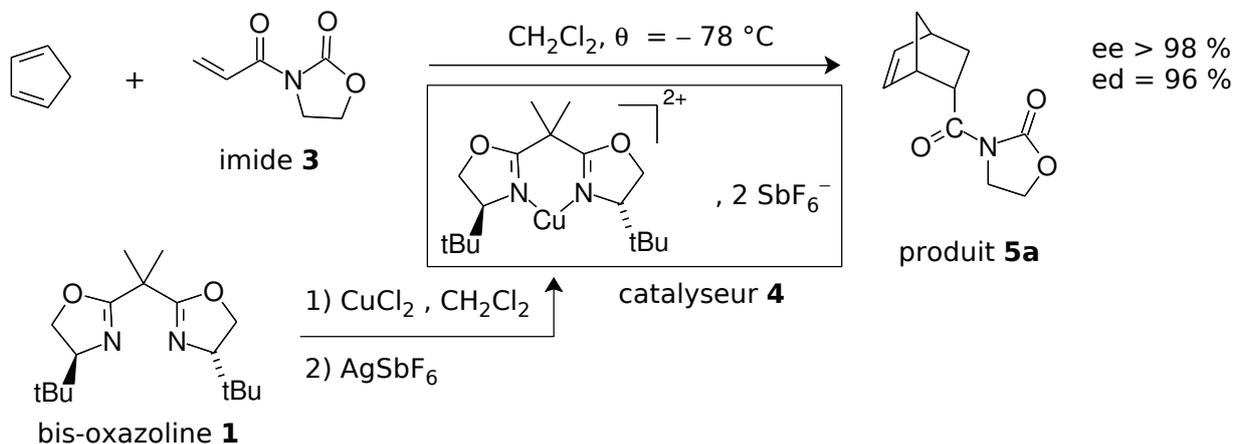


FIGURE 5 – Réaction de DIELS-ALDER énantiosélective

D'excellents résultats ont été obtenus par D. EVANS et coll. en utilisant comme catalyseur des complexes cuivriques de la bis-oxazoline **1**, comme **4** représenté figure 5, dont la structure est connue tant à l'état solide qu'en solution. Dans le cas de l'imide **3**, l'excès énantiomérique en produit **5a** est supérieur à 98 % et l'excès diastéréo-isomérique (noté « ed » sur la figure 5) en faveur de ce produit, résultant de l'approche *endo*, est de 96 %.

2.3.1 Préparation de l'imide **3**

Le protocole opératoire³ est reproduit schématiquement figure 6. Le chlorure de 3-bromopropanoyle est ajouté directement à la solution issue de l'action du bromure de méthylmagnésium sur la 2-oxazolidinone ; le produit **6** ainsi formé est isolé avant d'être traité par de la triéthylamine pure (5 équivalents molaires) pour conduire à l'imide **3** qui est purifié par chromatographie sur gel de silice.

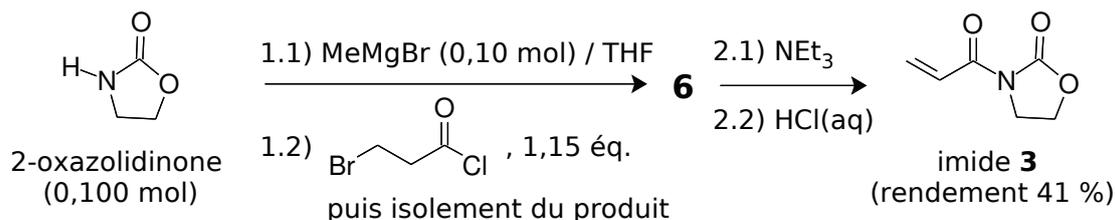


FIGURE 6 – Synthèse de l'imide **3**

- Donner la structure des composés obtenus après ajout de chaque réactif, en détaillant le mécanisme de leur formation et en justifiant la chimiosélectivité de la transformation, le cas échéant.
- Expliquer l'intérêt de la première étape.
- Le traitement de la 2-oxazolidinone par le butyllithium puis par le chlorure de propénoyle ne mène pas à l'imide **3** mais à la formation d'un polymère inutilisable. Proposer une explication.

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

La préparation du catalyseur **4** à base de cuivre(II) nécessite dans un premier temps la synthèse de la bis-oxazoline **1** selon l'enchaînement réactionnel décrit par David EVANS et coll.⁴ et représenté schématiquement figure 7.

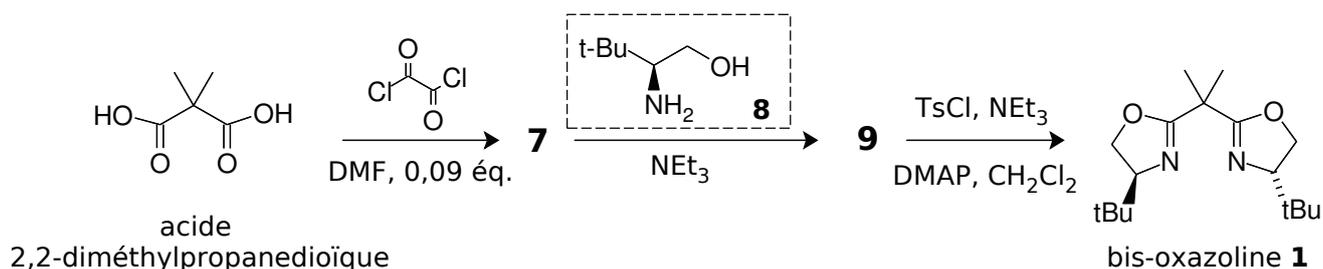


FIGURE 7 – Structure et élaboration de la bis-oxazoline **1**

À une solution refroidie à 0 °C de 57,0 g d'acide 2,2-diméthylpropanedioïque (0,431 mol) et de 4,0 mL de *N,N*-diméthylméthanamide (DMF, 0,094 équivalent molaire) dans 650 mL de dichlorométhane est ajouté goutte à goutte, en 90 minutes, du chlorure d'oxalyle (113 mL soit 3,0 équivalents molaires). Un dégagement gazeux est observé pendant l'addition, ainsi qu'un jaunissement de la solution. Le mélange est ensuite agité pendant dix-huit heures à température ambiante, puis concentré sous pression réduite et distillé sous pression ordinaire pour donner 67,3 g d'un liquide incolore **7**.

À une solution refroidie à 0 °C de (*S*)-2-amino-3,3-diméthylbutan-1-ol – (deux équivalents molaires, noté **8** sur la figure 7 – et de triéthylamine (NEt₃, cinq équivalents molaires) dans le dichlorométhane, est ajoutée goutte à goutte une

3. S. PIKUL et E. J. COREY, *Org. Synth.* **1993**, *71*, 30

4. David EVANS et coll., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5825

solution du composé 7 (un équivalent molaire) dans le dichlorométhane. Durant l'addition, on observe l'apparition de fumées blanches. Le mélange est ensuite agité pendant trente cinq minutes à température ambiante, durée au bout de laquelle est observée la formation d'une grande quantité de solide. Le milieu réactionnel est dilué par du dichlorométhane, puis lavé par une solution aqueuse molaire de chlorure d'hydrogène (acide chlorhydrique), puis par de l'eau. Après séchage de la phase organique, un solide blanc 9 est isolé avec un rendement de 97 %. Son spectre d'absorption IR fait notamment apparaître une large bande autour de $\sigma = 3\ 340\text{ cm}^{-1}$.

À une solution dans le dichlorométhane du composé 9 – un équivalent molaire – et de 4-*N,N*-diméthylaminopyridine (DMAP, 0,1 équivalent molaire) est ajoutée de la triéthylamine NEt_3 – 4,4 équivalents molaires – puis une solution de chlorure de paratoluènesulfonyle – TsCl , 2 équivalents molaires – dans le dichlorométhane. La solution obtenue est agitée durant 27 heures et, après traitements, le composé 1 est obtenu sous forme d'un solide blanc qui est purifié par recristallisation. Le rendement de la transformation en bis-oxazoline est de 88 % à partir de l'aminoalcool.

Dans la publication on relève les données suivantes, concernant le composé 1 :

- $\alpha_{\text{D}}^{25} = 113,2\text{ deg}$ ($c = 1,22$, dichlorométhane) – unité de concentration non précisée dans la publication
 - $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz), δ (ppm) : 0,87 (s, 18H) ; 1,51 (s, 6 H) ; 3,85 (dd, 2 H, $J = 10,1 ; 7,0\text{ Hz}$) ; 4,11 (dd, 2 H, $J = 8,7 ; 7,0\text{ Hz}$) ; 4,15 (dd, 2 H, $J = 10,1 ; 8,7\text{ Hz}$).
 - $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 24,4 ; 25,6 ; 33,8 ; 38,5 ; 68,9 ; 71,4 ; 168,6.
15. Expliquer en quoi les indications de lettres et valeurs de la donnée α_{D}^{25} sont nécessaires pour caractériser le pouvoir rotatoire du composé 1.
 16. Analyser le spectre de RMN du proton de la molécule 1 en interprétant la multiplicité des signaux.
 17. Attribuer les trois derniers signaux du spectre de RMN du noyau ^{13}C de la molécule 1.
 18. Donner la formule semi développée de la molécule 7.

Le mécanisme communément admis pour la formation du composé analogue à 7 à partir d'un monoacide carboxylique RCOOH fait intervenir un cycle représenté figure 8.

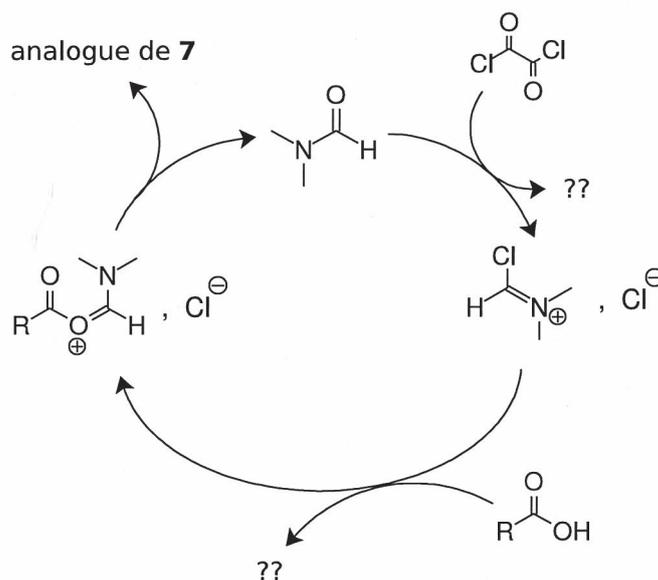


FIGURE 8 – Principe du mécanisme de formation du composé 7

19. Écrire l'équation de la réaction modélisant la transformation effectuée dans cette étape. Identifier en particulier le dégagement gazeux observé pendant la transformation.
20. Préciser la nature des espèces chimiques non représentées dans ce cycle.
21. Proposer un mécanisme pour chacune des étapes de ce cycle. Préciser notamment quelle propriété chimique de l'acide carboxylique est sollicitée dans l'étape où il intervient.
22. Le DMF joue le rôle de catalyseur dans le passage de l'acide diméthylpropanedioïque au composé 7. Indiquer avec précision quel est son rôle dans les différentes étapes du processus.

23. Donner la structure et le mécanisme de formation du composé 9. Commenter les deux rôles de la triéthylamine dans cette transformation.
24. Interpréter la régiosélectivité de la formation du composé 9.
25. Indiquer la nature probable des fumées blanches formées pendant l'addition du composé 7.
26. Préciser l'intérêt du lavage de la phase organique contenant le composé 9 par la solution aqueuse acide.
27. Le mécanisme de formation du composé 1 fait intervenir une réaction entre le composé 9 et le chlorure de paratoluènesulfonyle. Donner la structure du composé intermédiaire ainsi formé et proposer un mécanisme pour sa formation, dans les conditions expérimentales indiquées.
28. Proposer un mécanisme pour la formation du composé 1 à partir de l'intermédiaire précédemment identifié.

Le catalyseur 4 proprement dit, intervenant dans la réaction énantiosélective de DIELS-ALDER, est préparé comme suit⁵ :

Du chlorure de cuivre(II) (5,0 mmol) et de la bis-oxazoline 1 (6,3 mmol) sont placés sous agitation magnétique pendant 3h 30 dans 20 mL de dichlorométhane jusqu'à dissolution complète (visuelle) du chlorure de cuivre. La solution obtenue est transvasée par canule, sous atmosphère de diazote, *via* un filtre de porosité 0,45 μm dans un ballon et le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une poudre verte (rendement 99 %) dont l'analyse indique la formule $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{Cl}_4\text{CuN}_2\text{O}_2$. Cette poudre est ensuite introduite (0,10 mmol) dans un ballon sec, en compagnie de deux équivalents molaires d'hexafluoroantimonate d'argent(I) (AgSbF_6 , 0,20 mmol), sous atmosphère de diazote, puis 2 mL de dichlorométhane sont introduits à l'aide d'une seringue. Le mélange est agité à l'abri de la lumière durant au moins trois heures puis la solution trouble est filtrée sur celite. La solution de catalyseur 9 est ainsi prête à l'emploi.

29. Proposer une formule topologique pour la poudre verte obtenue dans la première étape de synthèse du catalyseur 4.
30. La structure de l'espèce catalytique 4, représentée figure 5, est inférée à partir de celles de cristaux de complexes obtenues à l'état solide par diffraction de faisceaux de rayons X. Indiquer quelle est la force motrice de la formation de l'espèce 4.

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

Comme l'indique schématiquement la figure 5, le protocole de réaction de DIELS-ALDER énantiosélective mise au point par l'équipe de David EVANS consiste à additionner très lentement la solution précédente de catalyseur 4 à une solution refroidie de l'imide 3 et de cyclopentadiène (cinq équivalents molaires) dans le dichlorométhane. Après agitation pendant une heure à basse température, le mélange réactionnel est traité puis analysé par RMN et par chromatographie liquide à haute performance sur phase stationnaire chirale.

31. L'imide 3 est un ligand bidenté qui se lie à l'atome de cuivre par les deux atomes d'oxygène doublement liés. En admettant pour la chaîne latérale de l'imide une conformation *s-cis* rigide et pour l'atome de cuivre un environnement géométrique de type plan-carré (en fait légèrement déformé), représenter dans l'espace le(s) complexe(s) 10 pouvant résulter de la réaction entre le catalyseur 4 et l'imide 3.
32. Justifier alors en quoi l'utilisation d'un ligand de symétrie C_2 diminue le nombre de stéréo-isomères de configuration pour ce(s) complexe(s).
33. Expliquer pourquoi la valeur de la barrière énergétique qui sépare les deux conformations *s-cis* et *s-trans* dans l'imide 3 augmente de manière notable lorsque ce dernier est complexé par l'atome de cuivre (les calculs *ab initio* montrent qu'elle double pratiquement).
34. Déterminer la face (*Si* ou *Re*) de la double liaison C=C dans l'imide 3 qui est la plus dégagée dans le complexe 10.
35. Proposer alors une interprétation de l'énantiosélectivité observée (on ne justifiera pas la diastéréosélectivité de la transformation).
36. Indiquer quels seraient les résultats obtenus si l'imide 3 réagissait en conformation *s-trans*.

5. David EVANS et coll., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582

37. Les auteurs observent que le catalyseur préparé à partir de trifluorométhanesulfonate de cuivre(II) ($\text{Cu}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_2$, triflate de cuivre(II) encore noté $\text{Cu}(\text{OTf})_2$) et de la bis-oxazoline **1** est nettement moins actif que le composé **4** : pour atteindre le même taux de transformation de l'imide **3**, un temps de contact de 24 heures est nécessaire, au lieu d'une heure dans le cas du catalyseur **4**, dans les mêmes conditions opératoires. Proposer une interprétation de ce fait expérimental.

2.3.4 Validation du modèle

Dans le but de confirmer le modèle proposé pour rendre compte de l'énantiosélectivité de la réaction de DIELS-ALDER en présence de complexes à base de cuivre(II) et de la bis-oxazoline **1**, des études de double stéréodifférentiation ont été menées, utilisant à la fois un catalyseur chiral et un diénophile chiral [figure 9].

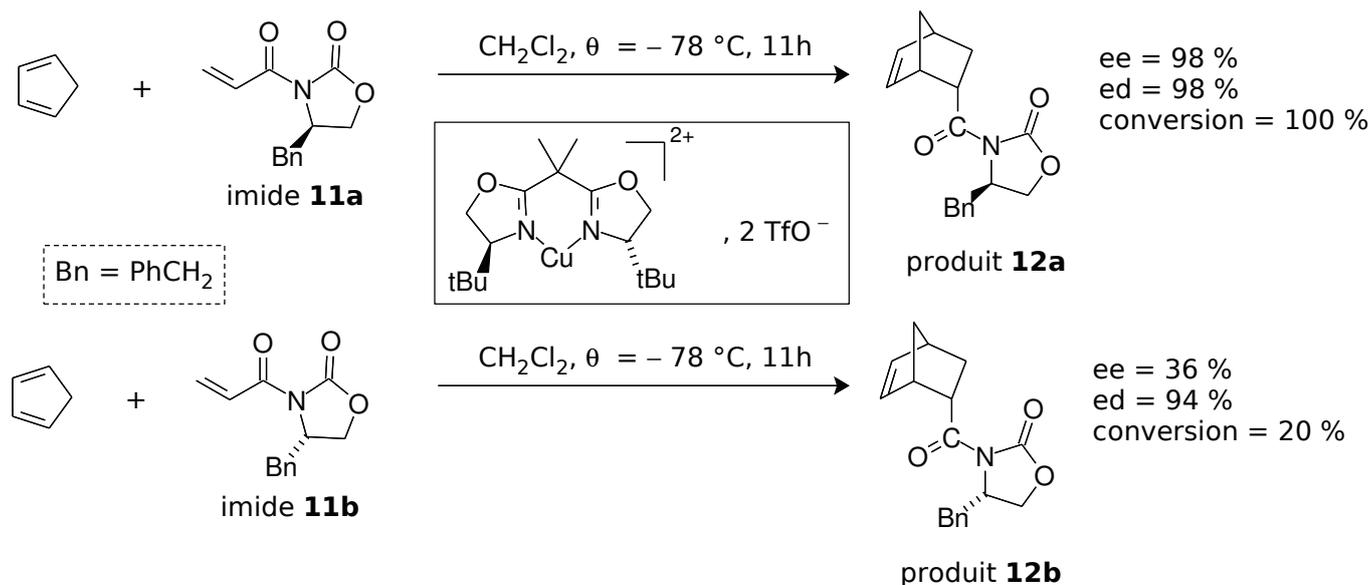


FIGURE 9 – Expériences de double stéréodifférentiation

Dans le cas de l'imide **11a**, en présence du catalyseur préparé *in situ* à partir de triflate de cuivre(II) et de la bis-oxazoline **1**, la conversion est totale en onze heures à la température $\theta = -78^\circ\text{C}$, l'excès énantiomérique en faveur du composé **12a** est de 98 % et l'excès diastéréo-isomérique en faveur de celui-ci, issu de l'approche *endo* est aussi de 98 %. En revanche, si l'imide utilisé est l'isomère **11b**, énantiomère du précédent, dans les mêmes conditions opératoires la conversion n'est que de 20 % et, même si l'excès diastéréo-isomérique en faveur du produit majoritaire **12b** reste élevé (94 %), l'énantiosélectivité diminue considérablement puisque l'excès énantiomérique en faveur du produit majoritaire chute à 36 %.

38. Montrer que ces résultats sont en accord avec le modèle précédemment proposé.

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

Des résultats complémentaires ont été obtenus par une équipe italienne⁶ en utilisant des complexes entre des sels de magnésium(II) – triflate ou perchlorate – et la bis-oxazoline ent-**1'**, énantiomère du ligand **1** [figure 10]. On observera que la bis-oxazoline **1'** ne diffère de la bis-oxazoline **1** que par le remplacement du groupe *tert*-butyle par un groupe phényle.

Lorsque du perchlorate de magnésium(II) $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ (0,10 équivalent molaire), de la bis-oxazoline ent-**1'** (0,10 équivalent molaire) et l'imide **3** (1,0 équivalent molaire) sont agités à température ambiante et sous atmosphère de diazote pendant plusieurs heures dans du dichlorométhane, le solide inorganique se dissout pour donner une solution homogène. Celle-ci est refroidie à la température $\theta = -50^\circ\text{C}$ et du cyclopentadiène (3,0 équivalents molaires) est ajouté à l'aide d'une seringue. Après trois heures d'agitation à cette température,

6. G DESIMONI et coll., *Tetrahedron* **1997**, 53, 7671

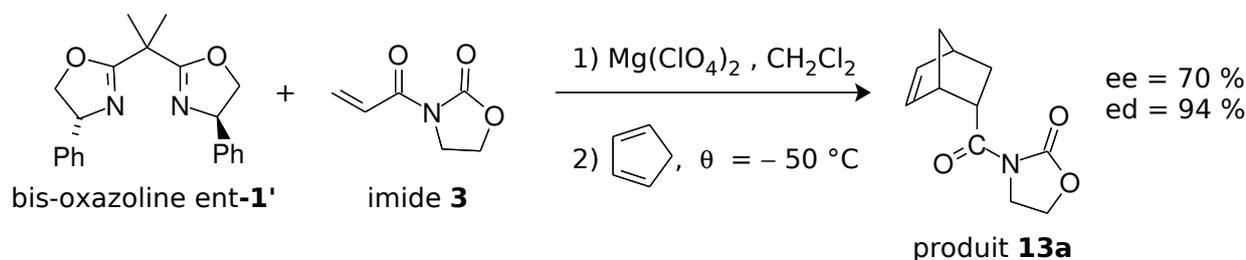


FIGURE 10 – Réaction énantiosélective de DIELS-ALDER en présence de perchlorate de magnésium

toujours sous atmosphère de diazote, la composition du mélange est déterminée par RMN et par chromatographie sur phase stationnaire chirale. On observe, avec un taux de transformation supérieur à 98 %, la formation majoritaire du produit **13a** avec un excès énantiomérique de seulement 70 % et un excès diastéréo-isomérique de 94 % en faveur des produits résultant d'une approche *endo*.

39. En admettant que le remplacement de la bis-oxazoline **1** par la bis-oxazoline **1'** ne modifie pas le déroulement de la transformation, prévoir quel aurait dû être le produit majoritairement obtenu dans la réaction décrite figure 10 si le modèle validé dans les questions précédentes était appliqué. Conclure.

Afin de vérifier que l'imide **3**, les ions magnésium et la bis-oxazoline ent-**1'** donnent bien lieu à la formation d'un complexe en proportions 1/1/1, les auteurs ont mesuré l'excès énantiomérique du produit **13a** en fonction de l'excès énantiomérique de la bis-oxazoline ent-**1'** et ont obtenu les résultats consignés sur le graphe de la figure 11.

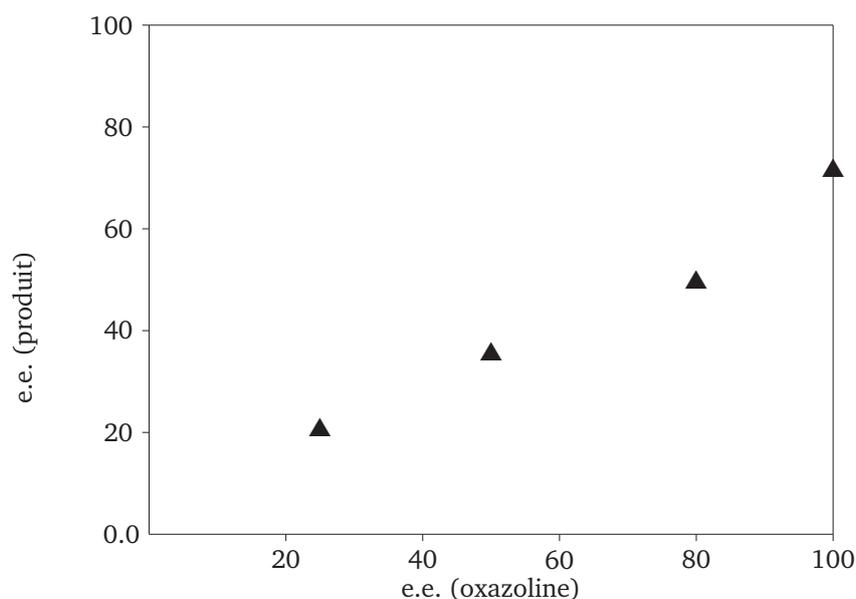


FIGURE 11 – Variation de l'excès énantiomérique du produit en fonction de celui de la bis-oxazoline

40. En posant les hypothèses les plus simples, proposer un modèle cinétique reposant sur la formation de complexes en proportions 1/1/1 entre l'imide **3**, les ions magnésium et la bis-oxazoline **1'** (ou son énantiomère) permettant de rendre compte quantitativement des résultats présentés sur le graphe de la figure 11 (linéarité, signe de la pente, ...).
41. Afin d'interpréter les résultats expérimentaux, les auteurs invoquent un changement de mode de coordination autour du cation métallique, lorsque le cuivre est remplacé par le magnésium. Dans le modèle qu'ils proposent, l'environnement autour du cation Mg^{2+} est de type tétragonal. Citer un composé du magnésium où ce type d'environnement est observé.
42. En adoptant un modèle de même nature que celui proposé pour interpréter l'énantiosélectivité de la réaction de DIELS-ALDER en présence de complexes de cuivre(II), interpréter alors les résultats stéréochimiques relatés par l'équipe italienne en suggérant une structure pour le complexe entre l'imide **3**, les ions

magnésium et la bis-oxazoline ent-**1'**. On ne discutera pas de la nature *endo* ou *exo* de l'approche relative du diénophile par rapport au diène.

Dans le tableau 3 sont décrits :

- le spectre de RMN du proton d'une solution de l'imide **3** et de la bis-oxazoline ent-**1'** (proportions 1/1) dans CDCl₃ (spectre 1) ;
- le spectre de RMN du proton d'une solution de l'imide **3**, de la bis-oxazoline ent-**1'** et de perchlorate de magnésium (proportions 1/1/1) dans CDCl₃ (spectre 2), donc du complexe précédemment envisagé.

Les valeurs indiquées dans le tableau représentent les déplacements chimiques des divers protons, exprimés en ppm relativement au TMS. Ne sont pas indiqués les déplacements chimiques des « protons aromatiques » de la bis-oxazoline. Les protons sont numérotés arbitrairement. Pour le premier spectre, on distingue dans le tableau les signaux issus des protons de chaque type de molécule.

TABLEAU 3 – Spectres de RMN de deux solutions

proton	Spectre 1		Spectre 2	intégration
	imide 3	ent- 1'		
H1	5,91		5,95	1H
H2	6,55		6,17	1H
H3	7,50		6,06	1H
H4	4,10		3,64 – 3,75	2H
H5	4,44		4,16	2H
H'1		1,71	1,91	6H
H'2		5,28	5,54	1H
H'3		4,69	4,69	1H
H'4		4,15	4,21	1H
H''5				6H

43. En analysant les modifications du spectre de RMN lorsque le perchlorate de magnésium est ajouté au mélange de l'imide **3** et de la bis-oxazoline ent-**1'**, confirmer la structure géométrique du complexe proposée à la question précédente.

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

L'acide shikimique est un intermédiaire dans la biosynthèse par les végétaux des acides aminés aromatiques et de l'acide quinique. Il est aussi un des précurseurs naturels du Tamiflu[®], un des rares antiviraux actifs sur les virus de la grippe. David EVANS et coll. ont mis au point une synthèse de l'énantiomère de l'acide shikimique – l'acide ent-shikimique **20** – à partir du furane en utilisant notamment la méthodologie précédemment développée [figure 12].

En présence du catalyseur **4** à base de cuivre(II) et de la bis-oxazoline **1**, le furane réagit, dans les conditions étudiées précédemment, avec l'imide **3** pour donner après purification le composé **21**, énantiomériquement et diastéréo-isomériquement pur. Après dissolution dans du THF, ce composé est ajouté à une solution préparée en mélangeant, dans du THF, un équivalent molaire d'éthanethiol EtSH et 1,05 équivalent molaire de butyllithium (en solution dans un mélange d'hexanes). Après agitation pendant une heure suivie de l'hydrolyse du milieu réactionnel, on isole après traitement un mélange de deux diastéréo-isomères en proportions 98/2. La purification du mélange par chromatographie sur gel de silice permet d'isoler le stéréo-isomère majoritaire **22**.

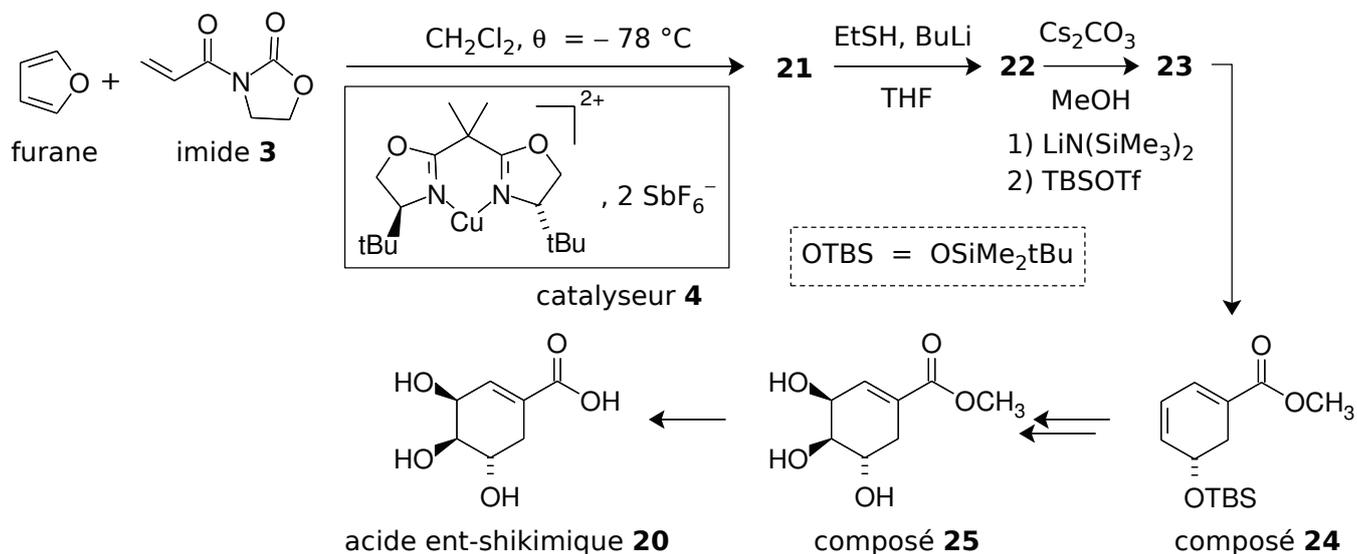


FIGURE 12 – Synthèse de l'acide ent-shikimique

Le composé **22** est ensuite traité par une suspension de carbonate de césium dans le méthanol pour donner, après traitement le composé **23**, de formule $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3$, sous forme d'un mélange de diastéréo-isomères (proportions 94/6). Le spectre de RMN proton de la molécule **23** diffère de celui de la molécule **22** essentiellement par la disparition de deux signaux à $\delta = 2,85$ ppm et $\delta = 1,22$ ppm et l'apparition d'un singulet d'intégration 3H à $\delta = 3,65$ ppm.

Le traitement du composé **23** par une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de lithium dans le THF suivi de l'action d'une solution de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle et de 2,6-lutidine (2,6-diméthylpyridine) dans le THF conduit après purification par chromatographie sur gel de silice au composé **24** [figure 12] sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 90 %. Ce dernier est ensuite transformé en deux étapes en composé **25**, lequel est traité par une solution de triméthylsilanolate de potassium Me_3SiOK dans le THF pour donner, après ajout d'acide éthanoïque et purification, l'acide ent-shikimique **20**.

44. En admettant que le furane se comporte dans la réaction énantio- et diastéréosélective de DIELS-ALDER comme le cyclopentadiène, dans les conditions indiquées, donner la structure tridimensionnelle du produit **21**.
45. Donner la structure du composé **22** (stéréo-isomère majoritaire) et proposer un mécanisme pour sa formation. Commenter la régiosélectivité de la transformation.
46. Expliquer la formation du stéréo-isomère **22a** minoritaire et donner sa structure.
47. Donner la structure du composé **23** (stéréo-isomère majoritaire). Proposer une raison du passage par le composé **22**.
48. Proposer un mécanisme pour la formation du composé **24**.
49. Indiquer comment il est possible de passer du composé **24** au composé **25**. On précisera les conditions opératoires et les réactifs mis en jeu, sans donner les mécanismes des réactions utilisées.
50. En détaillant l'argumentation, proposer un mécanisme pour la réaction entre le triméthylsilanolate de potassium et le composé **25**.

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

Streptomyces pulveraceus est une bactérie pathogène isolée dans le sol de la région située autour de la ville de Fukuchiyama au Japon. En 1983, des chercheurs isolent un métabolite produit par cette espèce, la fostriecine **30** [figure 13], qui présente une activité anticancéreuse notable sur de nombreuses lignées cellulaires. Malheureusement, la molécule se révèle trop instable pour être utilisée comme médicament. Néanmoins, sa structure intéressante et son mode d'action – elle inhibe sélectivement la phosphatase PP2A – ont déclenché toute une série d'études, dans le but d'obtenir des homologues plus stables et, éventuellement, encore plus

sélectifs. Nous nous intéressons ici à la synthèse d'un précurseur potentiel **31** de la fostriecine, publiée en 2005 par Barry TROST, Brock SHIREMAN *et al.* dans le *Journal of the American Chemical Society*⁷. Nous n'envisageons dans cette partie que quelques étapes de cette synthèse, qui fait notamment intervenir une allylation et une aldolisation croisée énantiosélectives, toutes deux mettant en œuvre un composé à symétrie C_2 .

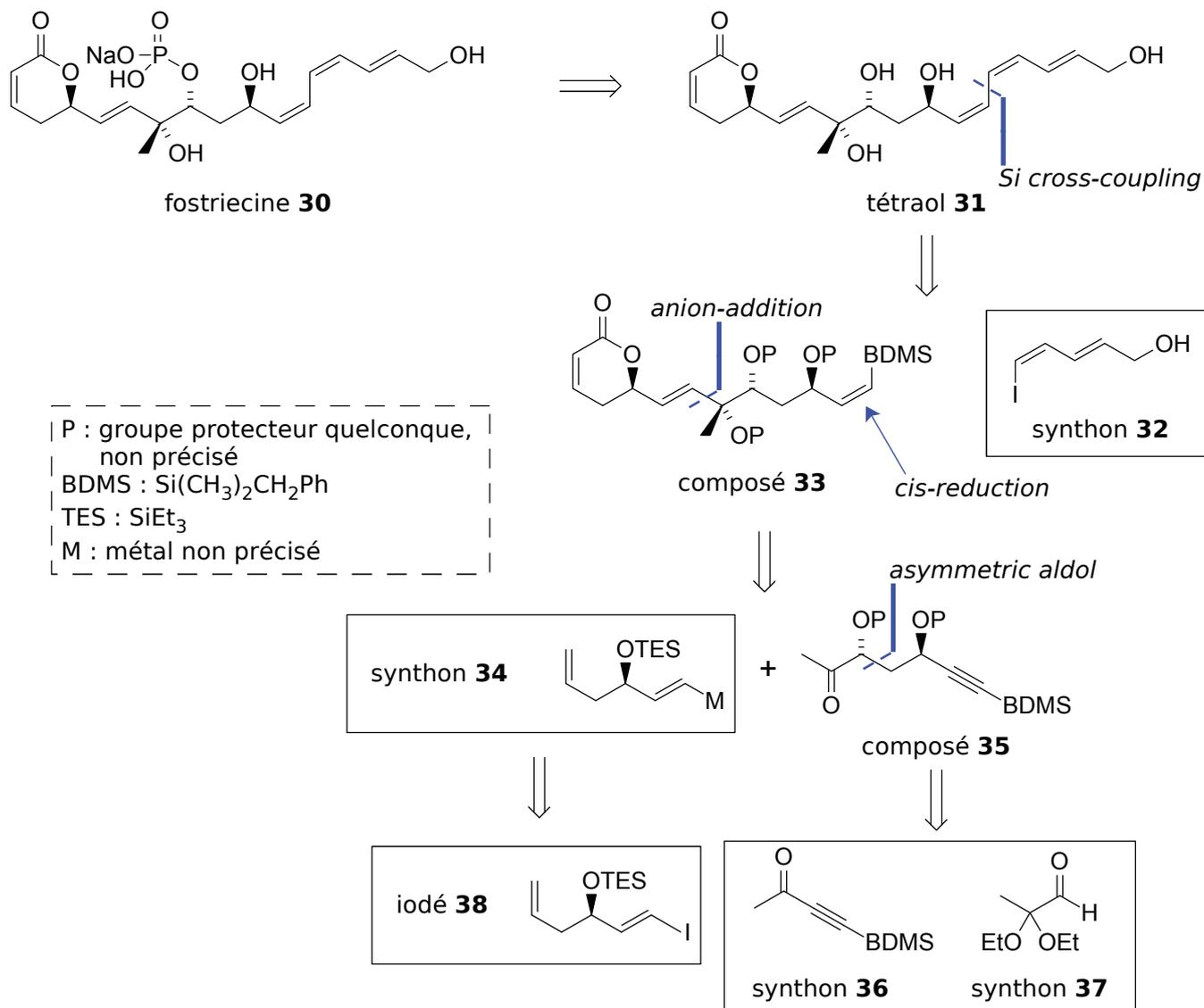


FIGURE 13 – Structures et analyse rétrosynthétique de la fostriecine **30** et de son précurseur **31**

L'analyse rétrosynthétique imaginée par les auteurs est reproduite à l'identique figure 13. Seuls les numéros d'identification des molécules ont été modifiés. Elle fait apparaître les quatre synthons **32**, **34** (lui-même obtenu à partir de l'iodé correspondant **38**), **36** et **37**.

3.1 Composés à symétrie C_2 et réaction d'allylation énantiosélective

Les premières étapes de la séquence réactionnelle sont décrites figure 14. À une solution d'iodure de sodium (0,15 mol) dans l'acide éthanoïque (AcOH, 0,10 L) portée à la température $\theta = 70^\circ\text{C}$, est ajoutée du propynoate d'éthyle **40** (0,10 mol). Après agitation pendant douze heures à cette température, le milieu réactionnel est traité et on en isole le composé **41**, de formule $\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2\text{I}$, sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 77 %. L'action d'une solution de DIBAL-H (1,1 équivalent molaire) dans un mélange d'hexanes, à la température $\theta = -78^\circ\text{C}$ conduit après traitement par le méthanol puis hydrolyse au composé **42**. Ce dernier est immédiatement traité, à l'abri de la lumière et à la température $\theta = 0^\circ\text{C}$, par une solution d'éthérate de trifluoroborane $\text{Et}_2\text{O}-\text{BF}_3$ (1,5 équivalent molaire) pour donner après hydrolyse le *E*-3-iodopropéanal **43**.

7. Barry TROST, Brock SHIREMAN *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3666

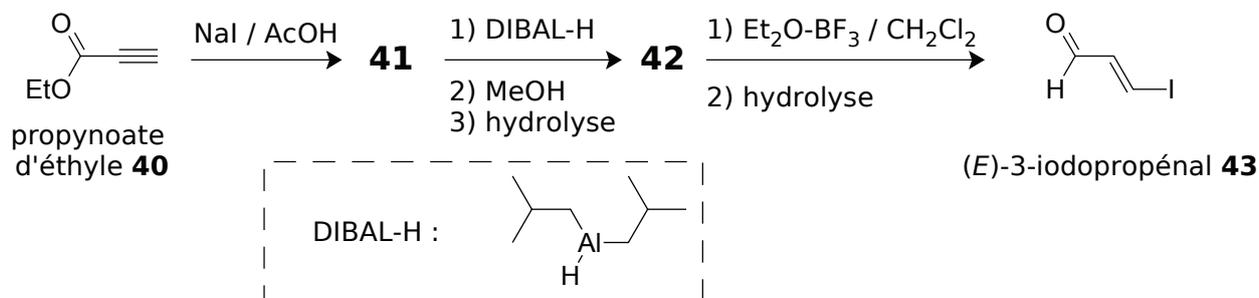


FIGURE 14 – Premières étapes de la synthèse du composé iodé **38**, précurseur du synthon **34**

Concernant le composé **41**, on relève dans la publication citée en référence par les auteurs⁸ les caractéristiques spectroscopiques suivantes :

— $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 1,32 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz) ; 4,25 (q, 2 H, $J = 7,2$ Hz) ; 6,89 (d, 1 H, $J = 9,3$ Hz) ; 7,44 (d, 1 H, $J = 9,3$ Hz).

— $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 14,2 ; 60,8 ; 94,6 ; 129,9 ; 164,6.

— IR (film, σ (cm^{-1})) : 3080, 2940, 1735, 1640, 1425, 1365, 1230, 1170, 1020, 925, 730.

Pour le composé **42**, les données sont les suivantes (même référence) :

— $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 6,77 (dd, 1H, $J = 8,3 ; 6,6$ Hz) ; 7,79 (d, 1 H, $J = 8,3$ Hz) ; 9,67 (d, 1 H, $J = 6,6$ Hz).

— $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 103,0 ; 136,4 ; 195,4.

— IR (film, σ (cm^{-1})) : 3050, 2820, 2730, 1675, 1610, 690.

51. Déduire des informations fournies les structures des molécules **41** et **42**. Préciser la configuration d'éventuels centres stéréogènes en justifiant le raisonnement tenu.
52. Proposer un mécanisme pour la formation du composé **41** et justifier qualitativement la régiosélectivité de la transformation. La stéréosélectivité de la transformation n'est pas étudiée dans cette question.
53. Proposer un mécanisme pour la formation du composé **43**, en analysant le rôle de l'éthérate de trifluoroborane.
54. En détaillant le raisonnement, indiquer si l'évolution du système chimique pendant la transformation conduisant au composé **41** est sous contrôle cinétique ou thermodynamique. Proposer alors une interprétation de la stéréosélectivité de la transformation.
55. Expliquer la stéréosélectivité de la formation de l'aldéhyde **43**.

La suite de l'élaboration du composé iodé **38** est décrite figure 15. Elle met en jeu une réaction d'allylation énantiosélective mise au point par l'équipe de Herbert C. BROWN⁹.

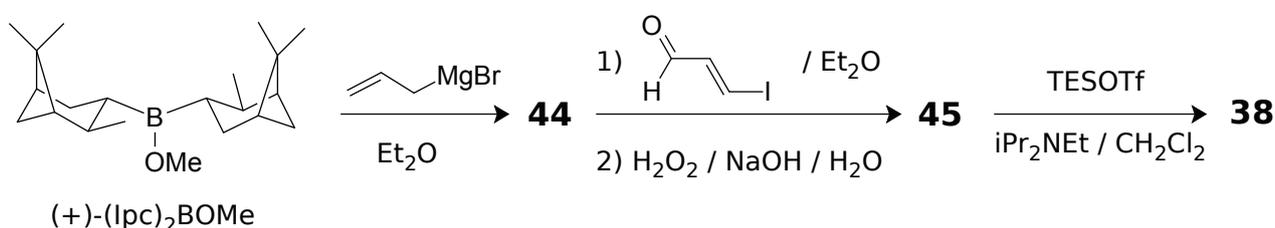


FIGURE 15 – Allylation énantiosélective

À une solution de (+)-diisopinocamphéylméthoxyborane (noté (+)-(Ipc)₂BOMe, 63 mmol) dans l'éthoxyéthane, refroidie à la température $\theta = -78^\circ\text{C}$, on ajoute une solution de bromure de 3-propénylmagnésium (63 mmol) dans l'éthoxyéthane. Après agitation pendant une heure à température ambiante, le mélange est filtré, menant au filtrat contenant le composé **44**. À la solution obtenue, refroidie à la température $\theta = -90^\circ\text{C}$, on ajoute la totalité de l'aldéhyde

8. J.-F. NORMANT et coll., *Organic Syntheses*, **1997**, 74, 194

9. Herbert C. BROWN, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2092

43 préparé précédemment, en solution dans l'éthoxyéthane. On laisse remonter la température du milieu jusqu'à l'ambiante, puis on ajoute une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène, puis une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium. On isole après traitement et purification le composé 45 avec un rendement de 49 %, mesuré par rapport au composé 41, et un excès énantiomérique de 95 %. Le composé 45 est ensuite traité, en solution dans le dichlorométhane, par du trifluorométhanesulfonate de triéthylsilyle (TESOTf, 1,2 équivalent molaire) et de la diisopropyléthylamine (iPr₂NEt, 1,5 équivalent molaire) pour conduire après traitement et purification au précurseur 38, isolé sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 86 %.

56. Indiquer la symétrie du (+)-diisopinocamphéylméthoxyborane.
57. Donner la structure du composé 44 obtenu par réaction du (+)-diisopinocamphéylméthoxyborane et du bromure d'allylmagnésium. Expliquer l'intérêt de la filtration.
58. Donner la structure du produit obtenu avant l'hydrolyse oxydante et proposer un mécanisme expliquant sa formation. En déduire la formule topologique du composé 45.
59. Expliquer le rôle de l'hydrolyse oxydante et détailler son mécanisme.
60. Donner le mécanisme de la formation du composé 38.
61. Compte tenu de la structure spatiale du composé 38 (stéréo-isomère ultramajoritaire), donner la structure spatiale de l'espèce obtenue par réaction des composés 43 et 44 et, en détaillant avec soin le raisonnement, proposer un état de transition permettant d'expliquer l'énantiosélectivité de la transformation.

3.2 Composés à symétrie C_2 et réaction d'aldolisation énantiosélective

L'une des étapes-clé de l'élaboration du composé 35 met en jeu une réaction d'aldolisation énantiosélective entre les synthons 36 et 37 dont les structures sont rappelées figure 16.

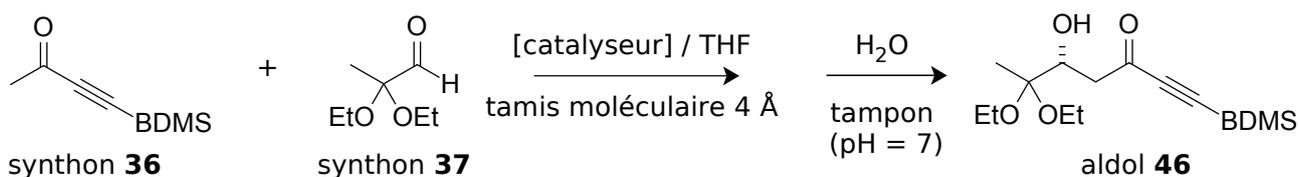


FIGURE 16 – Réaction d'aldolisation énantiosélective

Dans un premier temps, on s'intéresse à la réaction d'aldolisation menée en l'absence du catalyseur chiral. Ensuite, on s'intéresse à la préparation de celui-ci et, enfin, on analyse la réaction d'aldolisation énantiosélective mise au point par les auteurs et on propose un modèle pour rendre compte de son énantiosélectivité.

3.2.1 Réaction d'aldolisation

62. Proposer – en en justifiant le choix – des conditions opératoires permettant de réaliser la synthèse de l'aldol 46 – sous forme d'un mélange racémique – à partir des synthons 36 et 37. Donner le mécanisme de la transformation dans ces conditions et expliquer pourquoi la transformation est chimiosélective.
63. Expliquer pourquoi, dans les conditions précisées précédemment, la transformation conduit à l'aldol 46 sous la forme du mélange racémique.

3.2.2 Préparation du catalyseur

On s'intéresse ici à l'élaboration du catalyseur intervenant dans la formation de l'aldol 46. Elle nécessite la préparation d'un ligand 47 à symétrie C_2 , obtenu selon la séquence détaillée sur la figure 17. La structure spatiale de ce ligand est inspirée, selon les auteurs¹⁰ de celle des éthers-couronnes.

La première étape de la synthèse consiste à traiter le 4-méthylphénol par un excès de solution aqueuse de méthanal, en présence d'un excès d'hydroxyde de sodium, pendant 24 heures à température ambiante. On isole par filtration un solide qui est redissous dans l'eau ; après acidification par de l'acide éthanoïque (AcOH),

10. Barry TROST et coll., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *48*, 12003

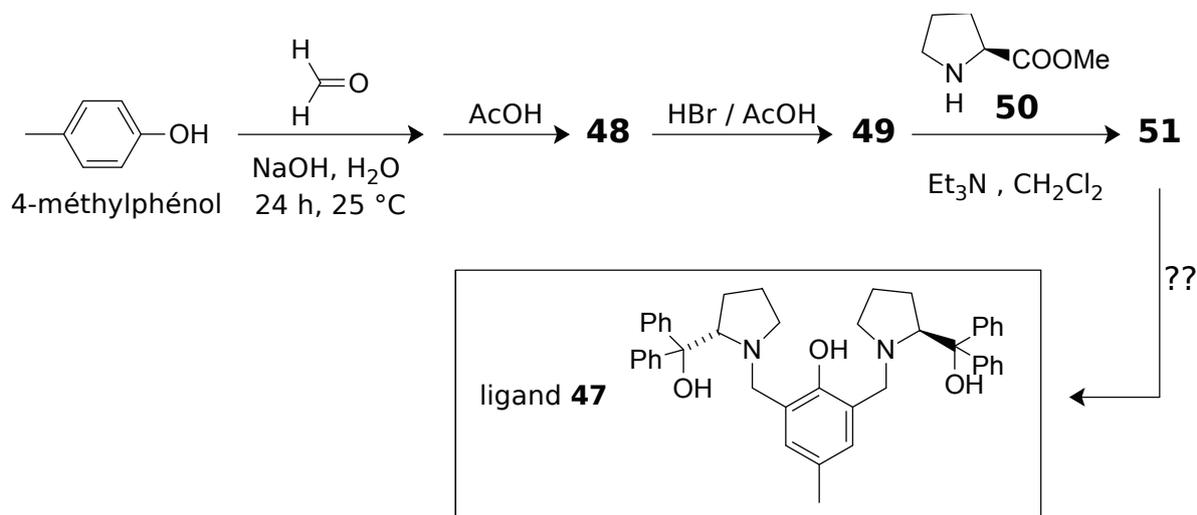


FIGURE 17 – Préparation du ligand **47**

on obtient après filtration et purification des cristaux roses du composé **48**. Ceux-ci sont dissous dans une solution de bromure d'hydrogène dans l'acide éthanóique. Après agitation pendant une nuit à température ambiante, on isole le composé **49**, qui est traité en solution dans le dichlorométhane par un excès du composé **50** (2,4 équivalents molaires) en présence d'un excès de triéthylamine (Et_3N , 5 équivalents molaires). Après évaporation des composés volatils et purification par chromatographie sur gel de silice, on isole le composé **51**.

64. Donner la structure du composé **48**, de formule brute $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$ et proposer un mécanisme pour la formation du composé obtenu avant l'acidification par l'acide éthanóique. Interpréter la régiosélectivité de la transformation réalisée.
65. Donner les structures des composés **49** et **51** et proposer un mécanisme pour leur formation. Expliquer pourquoi les mécanismes des réactions de formation de **49** et de **51** sont vraisemblablement différents.
66. Proposer un réactif et des conditions expérimentales permettant de passer du composé **51** au ligand **47**. On précisera notamment la quantité minimale du réactif à utiliser.

Le catalyseur noté **52**, utilisé par les auteurs, est préparé de la manière suivante : à une solution du ligand **47** (1,5 mmol) dans 6 mL de THF, maintenue à température ambiante sous atmosphère d'argon, on ajoute une solution de diéthylzinc ZnEt_2 (3,0 mmol soit deux équivalents molaires) dans un mélange d'hexanes. On observe au cours de l'addition un dégagement gazeux correspondant à 4,5 mmol de gaz. La solution obtenue est agitée pendant 30 minutes à température ambiante et contient alors le catalyseur **52**.

Des expériences complémentaires sont par ailleurs réalisées par les auteurs dans le but de déterminer la composition du catalyseur.

- À la solution de catalyseur **52** précédemment obtenue, on ajoute un équivalent molaire d'eau (soit 1,5 mmol). On observe alors le dégagement d'une quantité équivalente de gaz.
- Si l'on injecte la solution de catalyseur en présence d'acide éthanóique dans un spectromètre de masse à ionisation par électronébulisation, on obtient le spectre de masse représenté figure 18 correspondant à l'espèce **53**.
- À la solution de catalyseur **52** précédemment obtenue, on ajoute un équivalent molaire de phényléthanone (soit 1,5 mmol). On observe encore le dégagement d'une quantité équivalente de gaz et la disparition de la phényléthanone au profit de la formation d'une espèce soluble **54**.

On rappelle que, très souvent, l'environnement du zinc dans un complexe à base de ligands oxygénés ou azotés est de type tétragonal. Par ailleurs, on donne ci-après quelques informations utiles (volontairement simplifiées) sur les éléments chimiques intervenant dans la formation du catalyseur **52**.

- pour l'hydrogène, l'isotope ultra majoritaire et considéré ici comme unique est ^1_1H , abondance isotopique 99,99 % ;
- pour le carbone, l'isotope ultra majoritaire et considéré ici comme unique est $^{12}_6\text{C}$, abondance isotopique 98,93 % ;

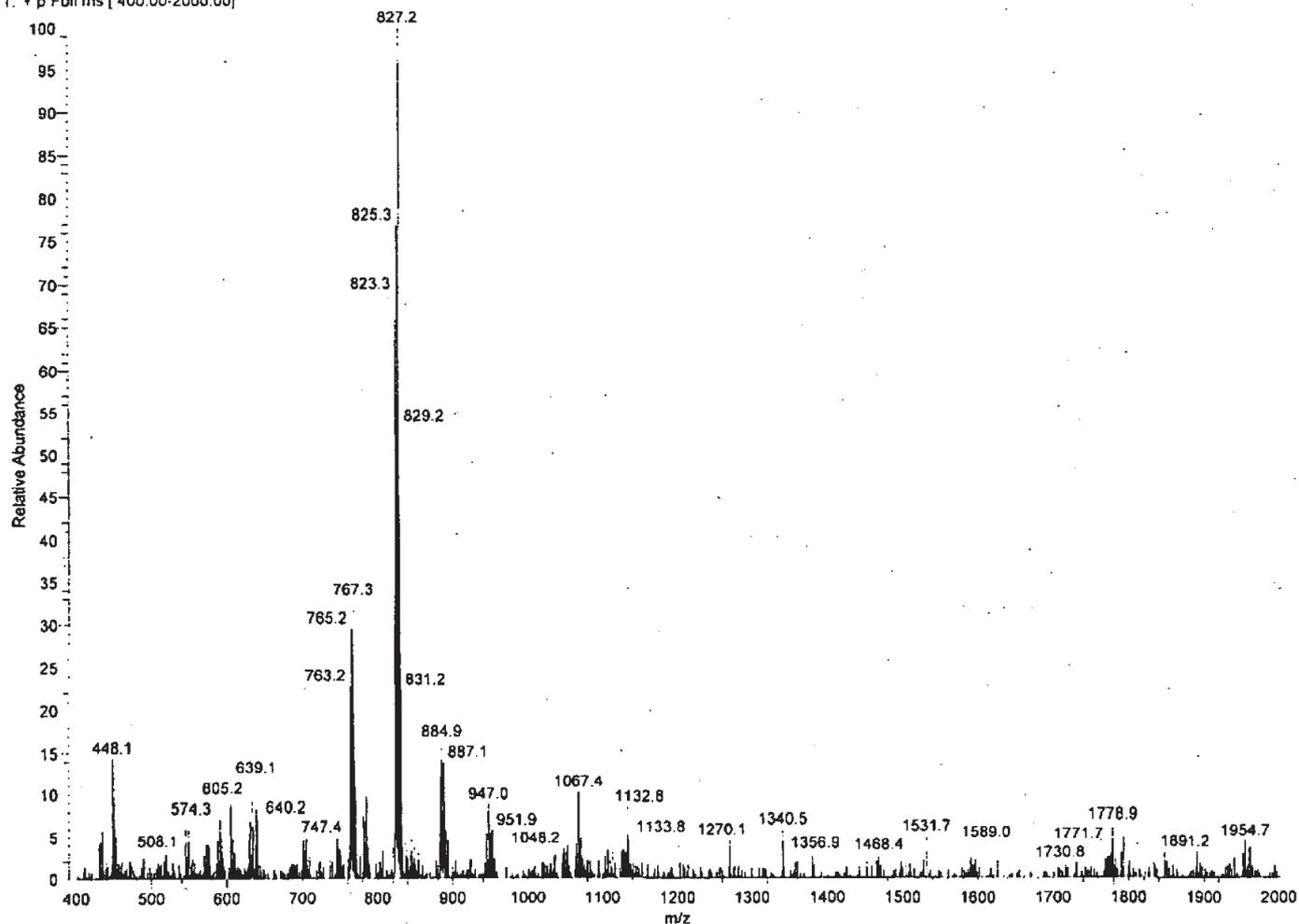


FIGURE 18 – Spectre de masse de l'espèce **53**, d'après TROST et coll. [*J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3367]

- pour l'azote, l'isotope ultra majoritaire et considéré ici comme unique est $^{14}_7\text{N}$, abondance isotopique 99,63 % ;
- pour l'oxygène, l'isotope ultra majoritaire et considéré ici comme unique est $^{16}_8\text{O}$, abondance isotopique 99,76 % ;
- pour le zinc, les trois isotopes qui ont une abondance comparable sont :
 - l'isotope $^{64}_{30}\text{Zn}$, d'abondance isotopique 49,2 % ;
 - l'isotope $^{66}_{30}\text{Zn}$, d'abondance isotopique 27,7 % ;
 - l'isotope $^{68}_{30}\text{Zn}$, d'abondance isotopique 18,5 %.

On précise aussi que l'intérêt de l'ionisation par électronébulisation est de préserver, dans la majorité des situations, la structure de l'ion moléculaire issu de l'espèce injectée dans le spectromètre de masse.

67. À l'aide de la structure de l'espèce catalytique **52** représentée figure 19 (confirmée par ailleurs par des calculs de modélisation moléculaire – champ de forces MM2), interpréter l'ensemble des résultats expérimentaux fournis en proposant notamment une formule brute pour l'espèce **53** et une structure spatiale pour l'espèce **54**. On analysera aussi le spectre de masse de l'espèce **53** et, plus particulièrement, la zone de valeurs de m/z comprise entre 820 et 835 unités.

3.2.3 Aldolisation en présence du catalyseur

La réaction d'aldolisation croisée conduisant à l'aldol **46** [figure 16] est réalisée en ajoutant à une solution de 50 mmol de cétone **36** et de 57 mmol d'aldéhyde **37** dans 200 mL de THF, en présence de 5,0 g de tamis

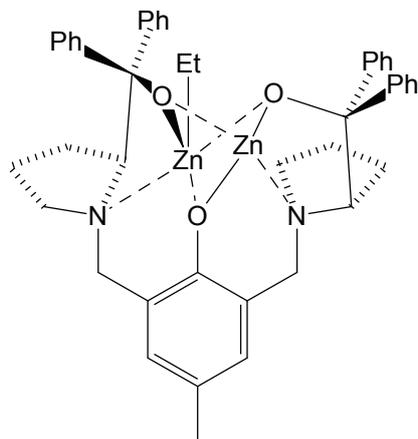


FIGURE 19 – Représentation spatiale de l'espèce catalytique **52**

moléculaire 0,4 nm, maintenue à la température $\theta = 0^\circ\text{C}$, la solution de catalyseur **52** préparée précédemment. Après agitation pendant 21 heures à température ambiante puis trempée par une solution tampon à $\text{pH} = 7$, le traitement et la purification permettent d'isoler l'aldol **46** avec un rendement de 58 % et une pureté énantiomérique de 99 %.

Les auteurs proposent dans leur publication séminale sur le sujet¹¹, un cycle permettant de rendre compte de l'action catalytique de l'espèce **52** dans la réaction d'aldolisation énantiosélective qu'ils ont mis au point. Ce cycle est partiellement représenté figure 20, sur l'exemple de la réaction d'aldolisation croisée de la phényléthanone avec un aldéhyde générique noté RCHO.

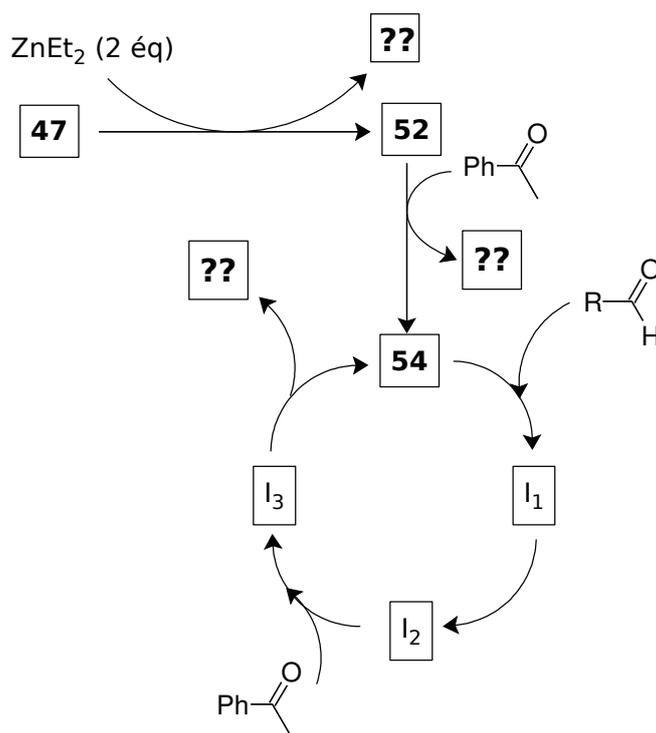


FIGURE 20 – Cycle catalytique dans l'aldolisation croisée

68. Compléter le cycle de la figure 20 par la structure des espèces non représentées. On pourra simplifier les schémas moléculaires en ne dessinant que les atomes de zinc et leur environnement de coordination, ainsi que des structures génériques pour les substrats **36** et **37** et les espèces qui en sont dérivées.
69. Commenter le rôle des deux atomes de zinc dans la catalyse.
70. Proposer une interprétation de l'énantiosélectivité de la transformation.

11. B. TROST et H. ITO, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003