

Catalyse asymétrique au laboratoire de travaux pratiques

Synthèse d'un aldol chiral à partir de réactifs courants

Joëlle Vidal, Sylvie Dérien et Florence Mongin

Résumé

Cet article décrit une expérience de synthèse asymétrique réalisable en quatre heures par des étudiants débutants ou peu expérimentés. La (*R*)-(+)-4-hydroxy-5-méthylhexan-2-one est préparée par une réaction d'aldolisation catalysée par la L-proline, avec une très bonne pureté optique et un rendement acceptable. Les réactifs sont très bon marché et les techniques de chimie organique mises en œuvre très courantes. Une présentation de la synthèse asymétrique et ses applications actuelles dans la réaction d'aldolisation sont aussi développées.

Mots-clés

Synthèse asymétrique, aldolisation, chimie organique, travaux pratiques.

Abstract

Asymmetric catalysis in the undergraduate organic laboratory: preparation of a chiral aldol from ordinary reagents

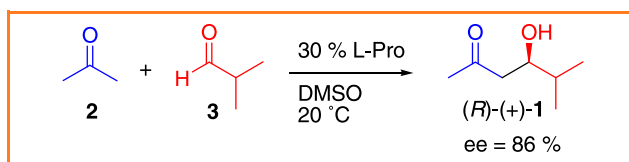
This article describes an undergraduate experiment in asymmetric synthesis which is feasible in a 4 h lab period. An L-proline catalyzed aldol reaction provides (*R*)-(+)-4-hydroxy-5-methylhexan-2-one in a very good optical purity and a fair yield from very cheap reagents. Moreover, the experiment demonstrates a number of techniques commonly used in organic chemistry. Generalities upon asymmetric synthesis and modern developments in aldol reactions are also introduced.

Keywords

Asymmetric synthesis, organic chemistry, aldol condensation.

Les molécules chirales énantiopures (ou optiquement pures) sont très importantes dans les industries pharmaceutique, agrochimique ou de production des arômes et parfums, ainsi que dans la chimie des produits naturels [1]. On pourra trouver dans les références citées de nombreux exemples de couples d'énantiomères ayant des propriétés biologiques différentes ou de produits énantiopurs d'intérêt industriel [1-5]. Il est bien connu que la nature sait produire sélectivement un seul énantiomère de molécules chirales souvent complexes (acides α -aminés, sucres, terpènes...) et l'un des buts des chimistes est de pouvoir l'imiter, voire la dépasser. Le chimiste dispose essentiellement de trois techniques pour produire ces molécules chirales énantiopures : la synthèse à partir de produits naturels, le dédoublement des mélanges racémiques [1] ou la synthèse asymétrique [6-7]. La synthèse asymétrique consiste en la transformation d'un réactif achiral en un produit chiral non racémique et nécessite l'emploi d'un auxiliaire chiral, de préférence énantiopur, qui est temporairement lié au substrat, à un réactif ou à un catalyseur. Dans ce dernier cas, on parle de catalyse asymétrique ou énantiosélective. La catalyse enzymatique qu'utilise la nature dans la biosynthèse des produits naturels est en fait un exemple de catalyse asymétrique où le catalyseur chiral est un enzyme. C'est aussi un modèle d'efficacité et d'élégance puisqu'une quantité minime de catalyseur chiral permet d'engendrer de grandes quantités de produit énantiopur. Le développement de la catalyse asymétrique en chimie connaît un essor considérable depuis une quarantaine d'années, couronné en 2001 par l'attribution du prix Nobel de chimie à W.S. Knowles, R. Noyori et K.B. Sharpless [8].

Lors de la réforme LMD à l'université en 2004, nous avons introduit une initiation à la synthèse asymétrique dans un module de chimie organique basé sur la création de la liaison carbone-carbone en synthèse organique et destiné aux étudiants de la filière « biochimie et biologie moléculaire ». Si l'illustration de ce concept très important de la chimie contemporaine est relativement aisée en cours et travaux dirigés, il n'en est pas de même en travaux pratiques. En effet, l'auxiliaire chiral nécessaire à la réalisation de l'expérience doit le plus souvent être préparé, et s'il est commercial, son coût est généralement prohibitif pour un laboratoire de travaux pratiques. Par ailleurs, la très grande majorité des réactions catalysées par les complexes organométalliques [9], qui sont à la base des exemples de catalyse asymétrique les plus efficaces et spectaculaires [8], sont réalisées dans des conditions réactionnelles excluant l'humidité ou l'oxygène de l'air, ce qui nécessite de disposer d'un équipement spécialisé incluant gaz inerte anhydre, rampes et pompes à vide. Il est aussi raisonnable d'éviter la mise en œuvre de basses températures (-78 °C) qui conduisent en général aux meilleures énantiosélectivités [6]. Nous décrivons dans cet article une expérience de synthèse asymétrique de la (*R*)-(+)-4-hydroxy-5-méthylhexan-2-one **1** par une réaction d'aldolisation catalysée par la L-proline (L-Pro ou (S)-Pro), réalisable en quatre heures de manipulation sur deux jours (1 h de préparation du mélange réactionnel puis 3 h de traitement et analyses le lendemain) par des étudiants débutants ou peu expérimentés (*figure 1*). Cette expérience, rapportée très récemment dans la littérature internationale [10], est menée à température ambiante, utilise des réactifs courants bon marché et conduit à un produit d'excès énantiomérique ee très bon (ee = %

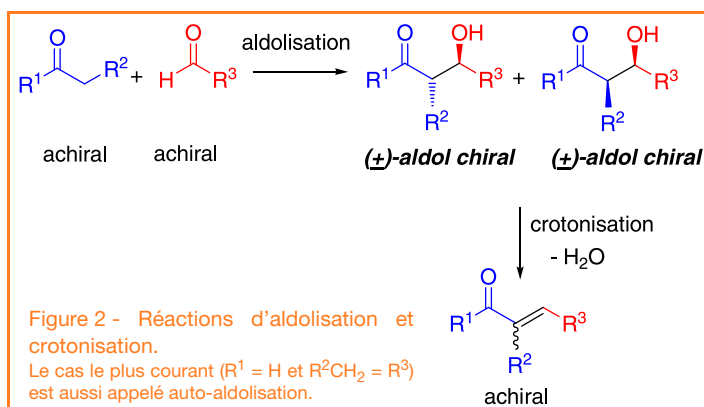
Figure 1 - Réaction de synthèse asymétrique de l'aldol **1**.

énantiomère majoritaire - % énantiomère minoritaire). De plus, elle met en œuvre des techniques de base de la chimie organique comme l'extraction, la distillation sous pression réduite, la chromatographie sur couche mince et la polarimétrie, qui sont accessibles dans les laboratoires accueillant les étudiants des premières années post-baccalauréat.

Des généralités sur la synthèse asymétrique des aldols et le mécanisme de la réaction conduisant à **1** seront présentés dans un premier temps, puis le mode opératoire et l'exploitation de l'expérience seront développés.

Généralités sur la synthèse asymétrique des aldols

La réaction d'aldolisation, décrite de manière générale *figure 2*, est une méthode de choix de formation de liaison carbone-carbone en chimie organique. Au cours de cette réaction, deux carbones asymétriques sont créés pour former deux aldols chiraux diastéréoisomères. Les très nombreuses méthodes développées pour contrôler cette réaction entre un composé carbonyle énolisable et un aldéhyde (aussi appelée aldolisation mixte ou condensation de Claisen), gouverner sa diastéréosélectivité (formation majoritaire d'un des deux aldols) ou éviter la réaction de crotonisation ne sont pas discutées ici [11-13]. Dans ce qui suit, on examinera uniquement le cas où $R^2 = H$, ce qui implique qu'un seul aldol chiral est formé à partir de réactifs achiraux. Quelques exemples d'aldolisation énantiosélective, c'est-à-dire formant en majorité un des énantiomères de l'aldol, sont décrits ci-après afin d'illustrer les concepts de la synthèse asymétrique. L'aldolisation catalysée par la proline qui suscite actuellement de très nombreux travaux de recherche et qui est illustrée dans la partie expérimentale sera ensuite détaillée.



Quelques synthèses asymétriques d'aldol

Aldolisation asymétrique utilisant un auxiliaire chiral en quantité stœchiométrique

La première étude sur l'aldolisation asymétrique intermoléculaire a été publiée en 1978 [14]. Elle est illustrée par

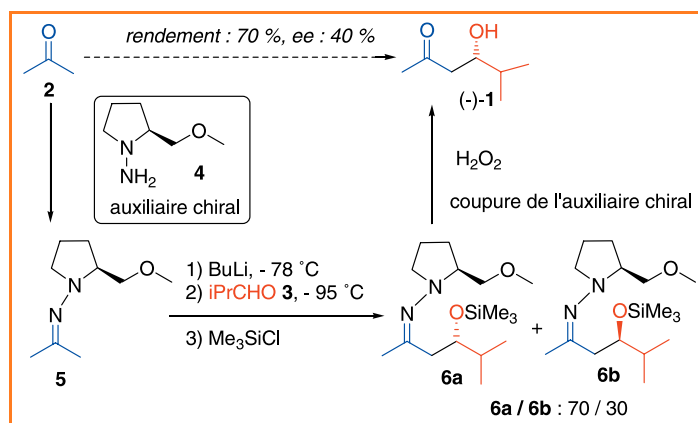


Figure 3 - Aldolisation asymétrique utilisant un auxiliaire chiral énantio pur en quantité stœchiométrique.

l'exemple de la *figure 3*. L'acétone **2** est transformée en réactif chiral par réaction avec un auxiliaire chiral, ici l'hydrazine **4**. L'hydrazone **5** obtenue est déprotonée par une base très forte, le butyllithium, pour former un énamidure dont l'une des faces est plus encombrée que l'autre [11]. La réaction avec l'aldéhyde **3** est diastéréosélective car l'attaque a lieu préférentiellement par la face la moins encombrée pour conduire en majorité au diastéréoisomère **6a**, après protection de l'hydroxyle par un groupe triméthylsilyle. Les diastéréoisomères **6a** et **6b** n'ont pas pu être séparés. L'auxiliaire chiral a été clivé par oxydation afin d'obtenir l'aldol **1**, optiquement actif et lévogyre. Lors de cette oxydation, on ne récupère pas l'hydrazine, ce qui conduit à perdre l'auxiliaire chiral. A l'époque de cette étude, l'aldol **1** optiquement actif n'avait jamais été préparé et l'attribution de configuration *R* ou *S* du carbone asymétrique de l'énantiomère majoritaire n'a pas été étudiée. L'excès énantiomérique, modeste dans ce cas, a été déterminé par RMN du proton en présence d'un sel d'euprium chiral [1]. Cette première étude avait le mérite de montrer que l'aldolisation intermoléculaire asymétrique est possible, avec un bon rendement global. Cependant, la séquence réactionnelle est plutôt longue (cinq étapes), l'auxiliaire chiral est perdu à la fin de la synthèse et les excès énantiomériques sont considérés aujourd'hui comme très moyens. Si la séparation des diastéréoisomères **6a** et **6b** avait été possible, l'aldol (-)-**1** énantio pur aurait pu être obtenu avec toutefois un rendement global moins bon. Depuis, d'autres auxiliaires chiraux, recyclables en fin de synthèse et plus efficaces que **4**, ont été inventés pour réaliser une séquence analogue [13].

Aldolisation enzymatique utilisant des substrats non naturels

Des enzymes appelées aldolases catalysent la création des liaisons C-C dans la biosynthèse des sucres, comme par exemple la 2-déoxyribose-5-phosphate aldolase qui dans la nature fait uniquement et réversiblement fonctionner l'aldolisation entre l'éthanal et le D-glycéraldéhyde phosphate **7** (*figure 4*). Des chimistes ont montré que cet enzyme était capable d'accommoder plusieurs substrats non naturels et de former des aldols optiquement actifs, avec des vitesses plus faibles que celle de la nature [15]. L'aldol **1** lévogyre a été ainsi formé à partir de **2** et **3** avec un rendement de 44 %. L'excès énantiomérique n'a pas été déterminé par ces auteurs. En raisonnant sur le mécanisme de fonctionnement de l'enzyme et par comparaison avec les

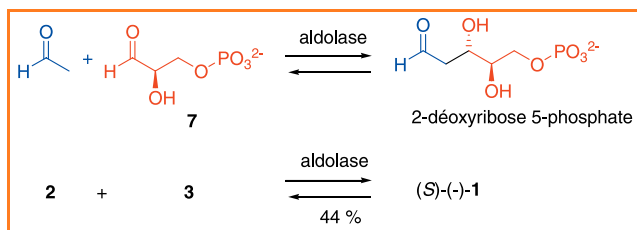


Figure 4 - Catalyse par une aldolase.

configurations obtenues dans les autres exemples traités, les auteurs ont attribué la configuration (S) au carbone asymétrique de (-)-1. Depuis, les autres chimistes ayant préparé **1** optiquement actif se basent sur ce résultat pour attribuer la configuration. Des techniques de détermination des configurations des carbones asymétriques plus fiables sont listées dans la référence [1].

Catalyse de l'aldolisation par la proline

L'aldolisation intramoléculaire (annélation de Robinson) asymétrique catalysée par la proline a été brevetée en 1971 indépendamment par Hoffman La Roche et Schering AG, car le produit énantiopur **8** résultant de la crotonisation est un important intermédiaire de synthèse (stéroïdes, terpènes...) (figure 5) [11-12, 16]. L'efficacité de cette catalyse asymétrique est peut-être plus remarquable qu'une catalyse enzymatique : comme les deux énantiomères de l'auxiliaire chiral sont facilement disponibles, elle ouvre l'accès aux deux énantiomères de **8** de manière similaire, utilise une faible quantité d'auxiliaire chiral bon marché, est quantitative, hautement énantiosélective et fonctionne en milieu non tamponné. De nombreux travaux sur le mécanisme ont établi la formation intermédiaire d'une énamine avec la proline [11-13].

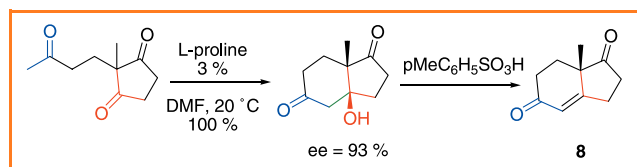


Figure 5 - Annélation de Robinson asymétrique catalysée par la L-proline.

La version intermoléculaire de cette réaction a été étudiée seulement en 2000 et donne d'excellents résultats avec un excès d'acétone **2** et divers aldéhydes **9** (figure 6) [10]. La quantité de catalyseur est toutefois trop importante (30 mol %) mais il est très bon marché. Les excès énantiomériques des aldols **10** ont été déterminés par chromatographie HPLC utilisant une colonne chirale (pour des exemples de chromatogrammes, voir [17]). La configuration du carbone asymétrique de l'énantiomère majoritaire est indiquée figure 6. Noter que dans le cas du résidu propyle, la préséance des groupes dans les règles de Cahn, Ingold et Prelog est différente.

De nombreuses études mécanistiques ont permis de proposer un cycle catalytique pour décrire cette transformation (figure 7) [13, 18]. Ce cycle fait intervenir des réactions réversibles, à la base de la chimie des composés carbonyles [11-12]. La L-proline s'additionne sur l'acétone **2** pour former un intermédiaire **A** qui se déshydrate en

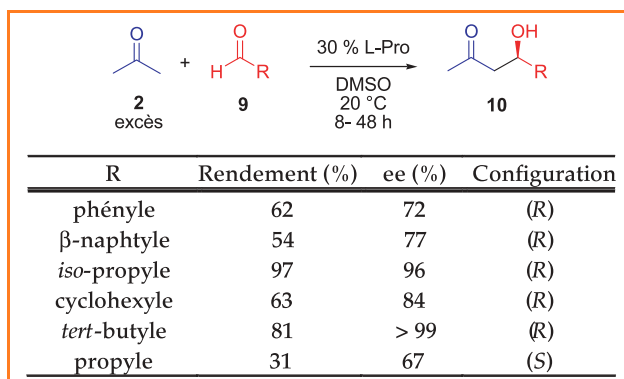


Figure 6 - Aldolisation asymétrique intermoléculaire catalysée par la L-proline.

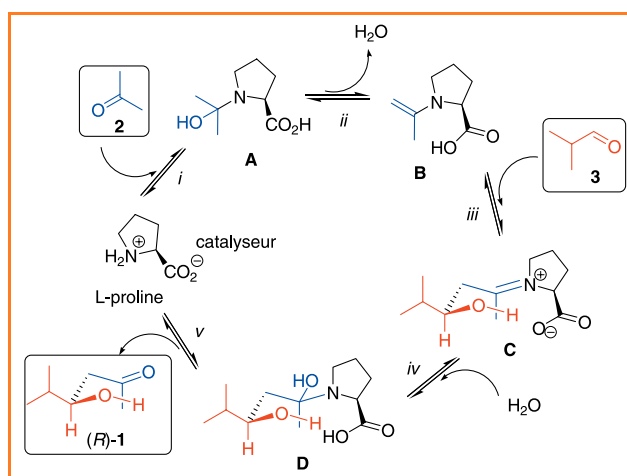


Figure 7 - Cycle catalytique décrivant les intermédiaires de la réaction d'aldolisation asymétrique catalysée par la L-proline.

énamine **B** (étapes *i* et *ii*). La formation de l'énamine analogue avec l'aldéhyde **3** est défavorisée à cause de l'encombrement stérique du groupe R, ici un isopropyle. L'énamine chirale **B** attaque le meilleur électrophile, soit l'aldéhyde **3**, pour former un immonium **C** selon un mécanisme à six centres de conformation chaise (étape *iii*) [11]. Cet immonium **C** est hydrolysé *via* **D** pour conduire à l'aldol **1** avec régénération du catalyseur (étapes *iv* et *v*).

C'est l'étape *iii* du cycle catalytique qui contrôle l'énantiosélectivité de formation de **1** et la configuration du centre asymétrique créé. C'est en fait une réaction hautement diastéréosélective car on forme en majorité le diastéréoisomère **C1** (figure 8). Il possède deux carbones asymétriques : celui de la L-proline de configuration fixée (S) et celui créé par la réaction, ici (R). L'interprétation de cette diastéréosélectivité repose sur les points suivants. L'aldéhyde **3** s'approche de l'énamine **B** préférentiellement du côté du groupe carboxyle car une liaison hydrogène peut s'établir entre l'hydrogène du CO₂H et l'oxygène du carbonyle de **3**. L'état de transition à six centres de conformation chaise (type Zimmerman-Traxler, [11]) **C-eq[‡]** où le groupe isopropyle est en position équatoriale est plus stable que celui **C-ax[‡]** où le groupe isopropyle est en position axiale, et conduit le plus rapidement à **C1**. L'excès diastéréomérique ed (ed = % diastéréoisomère majoritaire - % diastéréoisomère minoritaire) de cette réaction *iii* est en principe égal à l'excès énantiomérique de **1** s'il n'y pas de

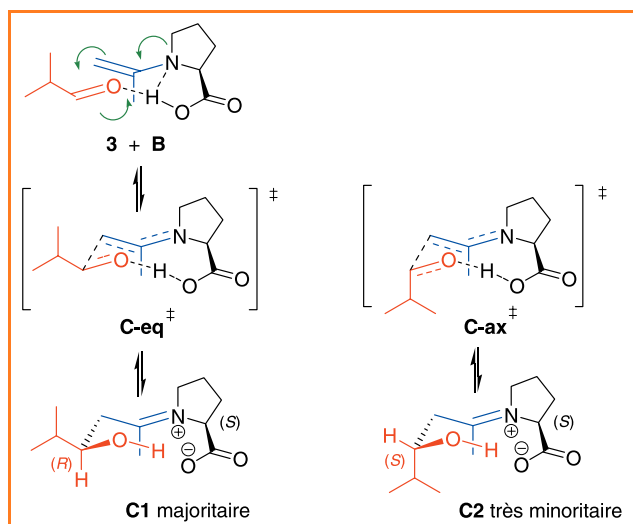


Figure 8 - Interprétation de la formation majoritaire de (R)-1 par un état de transition à six centres de conformation chaise et stabilisé par liaison hydrogène lors de l'étape *iii*.

réaction parasite qui modifie par la suite la configuration du carbone asymétrique ainsi créé. Bien évidemment, la réaction « miroir » utilisant la D-proline fournit (S)-1.

La richesse de ces résultats encourage actuellement de très nombreuses études visant à élargir le champ de cette réaction : utilisation de cétones autres que l'acétone, recherche de nouveaux catalyseurs moléculaires fonctionnant en très faible quantité, introduction d'électrophiles autres que les aldéhydes (dérivés halogénés par exemple) [18]... Cette catalyse devient aussi efficace que celle des aldolases intervenant dans la biosynthèse des D-saccharides et un rêve de chimiste commence à se réaliser : accéder à des sucres de la série L par une synthèse courte [19].

Mode opératoire et exploitation des résultats

Données

Le diméthylsulfoxyde (DMSO) et l'acétone sont totalement miscibles à l'eau. La densité d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium est de 1,2 à 25 °C.

Des réactifs de qualité courante sont utilisés. La teneur en eau des produits très hygroscopiques (acétone ou DMSO) peut être importante et nous n'avons pas cherché à les sécher. Le 2-méthylpropanal s'oxyde très facilement à l'air en acide 2-méthylpropanoïque. Sauf si son achat est récent, nous conseillons vivement de le distiller avant la séance de TP (le conserver à l'abri de la lumière, dans un récipient bien bouché et à 4 °C de préférence).

La L-proline est naturelle et donc très peu chère. A des fins pédagogiques de comparaison, on peut proposer à quelques étudiants de travailler avec la D-proline et même la DL-proline qui sont commerciales. La proline est très soluble dans l'eau, peu soluble dans le DMSO et insoluble dans l'éther.

Les caractéristiques physiques des produits décrites dans la littérature ou déterminées lors de la mise au point de l'expérience sont reportées ci-après :

- (R)-(+)-4-hydroxy-5-méthylhexan-2-one **1** :
 - masse molaire : 130,2 g.mol⁻¹ ;
 - $[\alpha]_D = +61,7$ (c = 0,6 ; CHCl₃) avec un ee de 96 % [10] ;
 - $[\alpha]_D = +73$ (c = 0,51 ; CHCl₃ ; 18 °C) avec un ee > 99 % [20] ;
 - $[\alpha]_D = +31,5$ (c = 1 ; éthanol à 95 ; 22 °C) avec un ee de 86 % ;
 - RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 0,95 (d, J = 6 Hz, 3H, CH₃ iPr) ; 0,98 (d, J = 6 Hz, 3H, CH₃ iPr) ; 1,71 (oct, J = 6 Hz, 1H, CH iPr) ; 2,23 (s, 3H, CH₃CO) ; 2,60 (m, partie AB d'un système ABX, 2H, COCH₂) ; 2,97 (s large, 1H, OH) ; 3,85 (ddd, J = 9 Hz, J = 6 Hz, J = 3,5 Hz, 1H, CH-O) (voir figure 9) ;
 - RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 17,3 et 18,0 (deux CH₃ iPr) ; 30,4 (CH₃CO) ; 32,8 (CH iPr) ; 46,8 (CH₂) ; 71,8 (CH-O) ; 209,7 (CO) (voir figure 10).
- 4-hydroxy-5-méthylhexan-2-one racémique :
 - T_{ébullition} = 92 °C, p = 31 mbar [21].
- (S)-(-)-4-hydroxy-5-méthylhexan-2-one :
 - $[\alpha]_D = -55$ (c = 1,4 ; CHCl₃), excès énantiomérique non déterminé [15].
 - RMN ¹H et ¹³C : décrites dans la référence [15] et identiques à celles obtenues dans ce travail.
- (E)-5-méthylhex-3-èn-2-one **11** :
 - Masse molaire : 112,2 g.mol⁻¹.

Données physico-chimiques et de sécurité (déc : décomposition).						
Réactif	T _{ébullition} (°C) (p = 1 bar)	T _{fusion} (°C)	d	Masse molaire (g.mol ⁻¹)	Quantité	Phrases de sécurité et de risque
L-proline	-	228 (déc)		115,1	12 mmol	S 24/25
DMSO	189	16-19	1,10	78,1	150 mL	R 36/37/38 S 24/25 26 37/39
Acétone	56		0,79	58,1	680 mmol	R 11 36 66 67 S 9 16 26
2-méthylpropanal	63		0,79	72,1	40,5 mmol	R 11 22 S 9 16 29 33
Éther éthylique	35		0,71		250 mL	R 12 19 22 66 67 S 9 16 29 33
Chloroforme	61		1,50		10 mL	R 22 38 40 48/20/22 S 36/37
MgSO ₄ anhydre						S 24/25

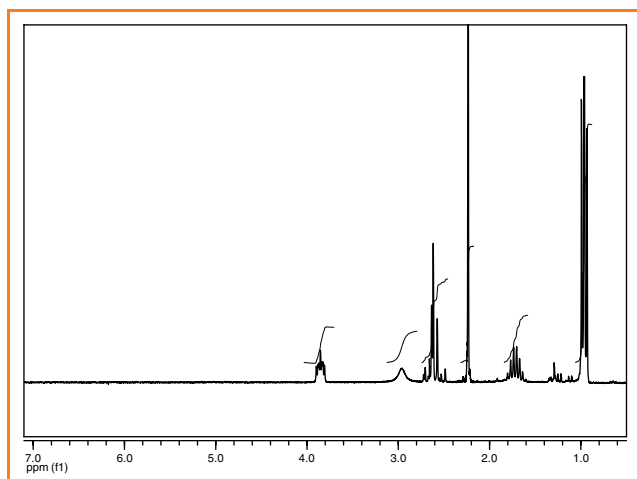


Figure 9 - Spectre RMN du proton de l'aldol **1** pur (200 MHz, CDCl₃, 20 °C).

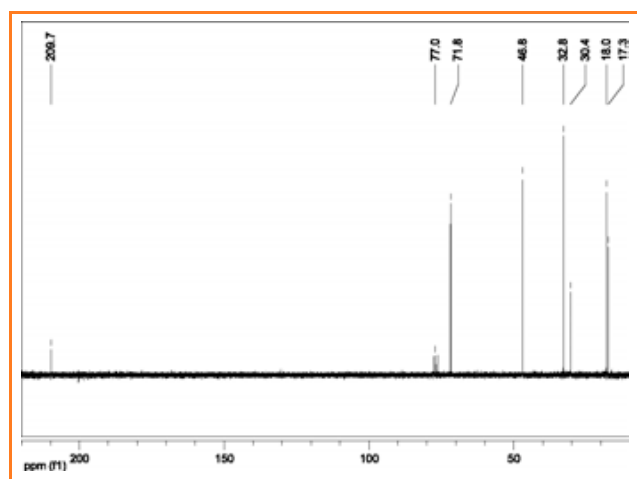


Figure 10 - Spectre RMN du carbone de l'aldol **1** pur (50 MHz, CDCl₃, 20 °C).

- T_{ébullition} = 64 °C, p = 31 mbar [21].
- RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,04 (d, J = 7 Hz, 6H, CH₃ iPr); 2,21 (s, 3H, CH₃CO); 2,43 (m, 1H, CH iPr); 6,00 (d, J = 16 Hz, 1H, COCH=); 6,86 (dd, J = 16 Hz, J = 6,6 Hz, 1H, CH=).

Mode opératoire

Dans un erlenmeyer de 500 mL, introduire successivement 1,38 g de proline, 150 mL de DMSO et 49 mL de propanone. Mettre un barreau aimanté et agiter pendant 15 minutes. Introduire ensuite 2,92 g de 2-méthylpropanal (odeur désagréable). Rincer le récipient ayant contenu l'aldéhyde avec 1 mL de propanone qu'on versera ensuite dans le mélange réactionnel. Noter l'aspect du milieu réactionnel. **Agiter pendant 24 h** à température ambiante.

Refroidir dans un bain eau/glace et introduire, en agitant, 150 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium glacée (attention : la dilution est très exothermique). Après avoir vérifié que la température du mélange est inférieure ou égale à la température ambiante, transférer dans une ampoule à décanter de 500 mL. Extraire la phase aqueuse quatre fois

par 60 mL d'éther éthylique. Rassembler les phases étherées et les laver deux fois par 30 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium. Sécher la phase étherée sur sulfate de magnésium. Filtrer dans un ballon taré. Prélever 0,5 mL de la solution étherée dans un tube à hémolyse. Évaporer l'éther à l'évaporateur rotatif, puis peser le produit brut.

Transférer le produit brut dans un petit appareil à distiller. Rincer deux fois par 0,5 mL d'éther. Réaliser la distillation sous pression réduite (trompe à eau, pression d'environ 25 mbar). Peser au préalable les ballons récepteurs. Si l'on dispose d'un séparateur à trois ou quatre voies : recueillir dans le premier ballon le produit distillant vers 60 °C (fraction 1), puis passer au deuxième ballon pour recueillir le mélange distillant entre 65 et 89 °C (fraction 2), et enfin recueillir la fraction 3 distillant entre 89 et 92 °C dans le troisième ballon. Si l'on ne dispose que d'un séparateur à deux voies : recueillir dans le premier ballon les produits distillant entre 60 et 89 °C, puis changer de ballon pour recueillir la fraction distillant entre 89 et 92 °C. Noter les températures observées ainsi que les masses recueillies.

Si l'on souhaite travailler avec des quantités plus petites, par exemple dix fois moins, il faudra préférer une purification par chromatographie sur gel de silice (15 g de gel de silice, éluant 1 : 1 éther/éther de pétrole, 300 mL, fractions de 6 mL) en remplacement de la distillation. Analyser les fractions par CCM, avec l'éther comme éluant. Les fractions 6 à 9 fournissent le produit de rapport frontal R_f = 0,55, et les fractions 18 à 27 le produit de R_f = 0,32 (rendement 38 %).

Caractérisation des produits

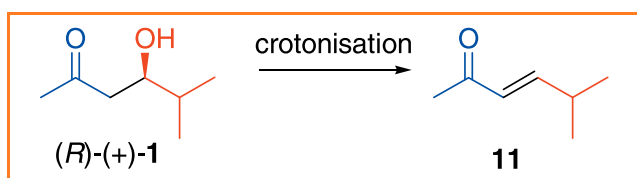
Comparer les points d'ébullition observés et les données.

Analyser par chromatographie sur couche mince, le mélange brut de réaction et les différentes fractions de distillation. On utilisera une plaque recouverte de gel de silice traitée par un chromophore fluorescent à 254 nm et de l'éther éthylique comme éluant. On révélera sous une lampe UV (254 nm), puis par trempage dans une solution alcoolique d'acide phosphomolybdique (5 g pour 100 mL) suivi d'un chauffage vers 100-150 °C (décapeur thermique ou plaque chauffante). Ne pas chercher à détecter les réactifs car ils sont trop volatils.

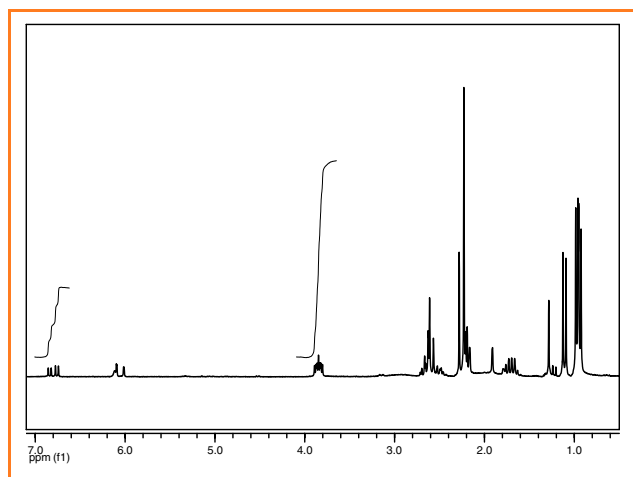
Dans une fiole jaugée de 10 mL, préparer une solution de 100 mg de la fraction de distillation entre 89 et 92 °C dans le chloroforme. A l'aide du polarimètre, mesurer à 589 nm (raie D du sodium) l'angle α de rotation de la lumière polarisée ayant traversé la solution. Comparer les valeur et signe de α avec ceux obtenus par les étudiants ayant travaillé avec la D-proline ou la proline racémique. Utiliser la loi de Biot pour calculer le pouvoir rotatoire spécifique et déterminer la pureté optique po (po = [α]_{mesuré}/[α]_{substance énantiopure}).

Exploitation des résultats

- La chromatographie sur couche mince (CCM) montre la formation de deux produits qui ont été séparés lors de la distillation. Celui de R_f = 0,32 (éther), révélé uniquement par le traitement à l'acide phosphomolybdique, est isolé pur dans la fraction de distillation entre 89 et 92 °C et contient donc la 4-hydroxy-5-méthylhexan-2-one **1**. L'autre de R_f = 0,55 (éther), qui est révélé sous UV et par l'acide phosphomolybdique, est isolé pur dans la fraction de distillation vers 60 °C. Il correspond à la (E)-5-méthylhex-3-èn-2-one **11**, qui résulte de la crotonisation de l'aldol

Figure 11 - Crotonisation de l'aldol **1**.

attendu **1** (figure 11). On remarquera que l'aldol **1** migre moins facilement sur la plaque que le produit de crotonisation **11** car son groupe hydroxyle interagit avec la silice par liaison hydrogène. Notez aussi que **11** contient un chromophore (O=C-C=C) qui absorbe intensément en UV. La formation de **1** et **11** peut aussi être mise en évidence en analysant le produit brut par RMN du proton (figure 12). La proportion **1/11**, déterminée par intégration des signaux à 3,85 (1 H de **1**) et 6,86 ppm (1 H de **11**) est de 3/1. Les auteurs de la publication originale [10] n'observent pas la réaction de crotonisation car ils utilisent des conditions réactionnelles un peu différentes : un mélange réactionnel très dilué (concentration en aldéhyde de 0,04 M, ici 0,2 M), des réactifs très purs et anhydres. Si la concentration en aldéhyde est portée à 0,5 M, la proportion **1/11** devient égale à 2/1.

Figure 12 - Spectre RMN du proton du mélange réactionnel brut (200 MHz, CDCl₃, 20 °C).

- La proline n'est pas totalement soluble dans le mélange DMSO/acétone. Le mélange réactionnel devient limpide au bout de 15-30 minutes et on retrouve un précipité à la fin de la réaction, ce qui est cohérent avec une catalyse homogène.

- La masse d'aldol **1** généralement obtenue (fraction 3) varie entre 1,32 et 2,61 g, ce qui correspond à des rendements de 25-49 %. La distillation doit être soigneusement surveillée car les deux produits co-distillent (masse de fraction 2 : 0,82-0,45 g). Si l'on ne détecte pas assez tôt le deuxième palier de distillation, le rendement en **1** peut devenir très bas, mais la pureté est alors excellente... La masse de la fraction 1 qui contient **11** est d'environ 0,65 g (rendement de 14 %).

- Les spectres RMN du proton et du carbone de **1** sont donnés figures 9 et 10. Dans ce composé chiral, les deux méthyles du groupe isopropyle et les deux protons du CH₂ sont diastérotopiques [1, 22]. Cela implique pour les

méthyles que les deux carbones ont des déplacements chimiques différents ainsi que les deux groupes de protons. De même, les deux protons du CH₂ ont des déplacements chimiques différents et aussi des constantes de couplage différentes avec le CH-O. Le signal correspondant, appartenant à un système ABX, ne peut pas être analysé au premier ordre [22]. L'analyse des autres signaux est habituelle. Par ailleurs, la détermination de la constante de couplage ($J = 16$ Hz) entre les protons éthyléniques de **11** permet d'attribuer la stéréochimie *E* à la double liaison ($J_{(E)} \text{CH}=\text{CH} = 11-18$ Hz, $J_{(Z)} \text{CH}=\text{CH} = 6-12$ Hz [22]).

- L'expérience réalisée avec la L-proline, totalement éliminée par les lavages aqueux et la distillation, conduit à **1** chimiquement pur et optiquement actif, dont le pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D$ est positif et égal à 67,2 (solution dans le chloroforme). On a donc obtenu la (+)-4-hydroxy-5-méthylhexan-2-one (dextrogyre). L'attribution de la configuration du carbone asymétrique créé est faite par comparaison avec la littérature connue au moment du travail [15] : l'aldol *S* est lévogyre, c'est donc l'aldol *R* qui est obtenu ici. Une détermination fiable de l'excès énantiomérique est difficile au laboratoire de travaux pratiques. Une méthode de choix est la chromatographie gazeuse (CPG) ou liquide (CPL) utilisant une colonne chirale [1] (voir un exemple de chromatogramme mettant en œuvre **1** référence [17]). Nous avons analysé le produit **1** obtenu en TP par CPG sur une colonne capillaire Restek (Rt- γ DEXsa) dont la silice est greffée par des γ -cyclodextrines et avons trouvé un ee de 86 %. La mesure du pouvoir rotatoire permet aussi d'évaluer l'excès énantiomérique, puisque la pureté optique p_o est égale à ee si l'on suppose que le pouvoir rotatoire d'un mélange est la somme des pouvoirs rotatoires des constituants du mélange et si l'on remarque que pour un couple d'énantiomères, les pouvoirs rotatoires spécifiques sont égaux en valeur absolue et opposés. La pureté optique trouvée par les étudiants en utilisant le pouvoir rotatoire spécifique de la référence [20] varie entre 67 et 88 %. Cette mesure dépend un peu de la température et énormément de la pureté chimique des échantillons et l'on doit faire très attention aux contaminations par une substance achirale ou pire, chirale, comme par exemple l'auxiliaire chiral.

Conclusion

Une introduction à la synthèse asymétrique peut être présentée à des étudiants débutant en travaux pratiques de chimie organique. La manipulation est basée sur une réaction d'aldolisation, dont le bilan est généralement introduit dans un cours de base de chimie organique. Le mode opératoire utilise comme auxiliaire chiral la L-proline, un acide α -aminé naturel bon marché, ainsi que des réactifs très courants et met en œuvre les techniques de base d'extraction, distillation sous pression réduite, chromatographie sur couche mince et polarimétrie. La (*R*)-(+)-4-hydroxy-5-méthylhexan-2-one peut ainsi être préparée avec une très bonne pureté optique et un rendement acceptable.

Les développements sur l'aldolisation asymétrique illustrent de manière concrète des concepts et problématiques modernes de la chimie organique. Ils devraient intéresser les enseignants des premières années après le baccalauréat et aussi les étudiants impliqués dans des projets des Olympiades de la chimie ou TIPE.

Remerciements

Les auteurs remercient Frédéric Lassagne, technicien au laboratoire de travaux pratiques, pour son assistance très efficace et précieuse, Nicolas Richy, technicien au laboratoire de synthèse et électrosynthèse organiques, pour la réalisation de la chromatographie chirale en phase vapeur et Marie Annick Maréchal, professeur agrégé à l'Université de Rennes 1, pour sa relecture attentive.

Références

- [1] Collet A., Crassous J., Dutasta J.P., Guy L., *Molécules Chirales : Stéréochimie et Propriétés*. EDP Sciences/CNRS Éditions, Paris, **2006**.
- [2] Kagan H., La synthèse asymétrique de composés biologiquement actifs, *L'Act. Chim.*, nov.-déc. **2003**, p. 10.
- [3] Agbossou-Niedercom F., Synthèses asymétriques, *L'Act. Chim.*, mai-juin **2002**, p. 80.
- [4] Riant O., Catalyse énantiosélective, *L'Act. Chim.*, avril-mai **2003**, p. 39.
- [5] Carpentier J.-F., Bulliard M., Applications industrielles récentes de la catalyse homogène : exemples choisis, *L'Act. Chim.*, mai-juin **2002**, p. 59.
- [6] Seyden-Penne J., *Synthèse et catalyse asymétriques : Auxiliaires et ligands chiraux*, EDP Sciences/CNRS Éditions, Paris, **1994**.
- [7] Seyden-Penne J., Méthodes de synthèse stéréo- et énantiosélective, *Méthodes et techniques de la chimie organique*, D. Astruc (éd.), EDP Sciences/Grenoble Sciences, **1999**, p. 87.
- [8] http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001/index.html
- [9] Astruc D., *Chimie organométallique*, EDP Sciences/Grenoble Sciences, **2000**.
- [10] List B., Lerner R.A., Barbas III C.F., Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, p. 2395.
- [11] Carey F.A., Sundberg R.J., *Chimie organique avancée, tome 2. Réactions et synthèses*, De Boeck & Larcier, **1997**.
- [12] Smith M.B., March J., *March's advanced organic chemistry*, 5th ed., Wiley, **2001**.
- [13] *Modern Aldol Reactions*, R. Mahrwald (ed), Wiley-VCH, **2004**.
- [14] Eichenauer H., Friedrich E., Lutz W., Enders D., Regiospecific and enantioselective aldol reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1978**, *17*, p. 206.
- [15] Barbas III C.F., Wang Y.F., Wong C.H., Deoxyribose-5-phosphate aldolase as a synthetic catalyst, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, p. 2013.
- [16] Markgraf J.H., Fei J.F., Ruckman R., Preparation of (S)-(+)-5,8a-dimethyl-3,4,8,8a-tetrahydro-1,6-(2H,7H)-naphthalenedione: an undergraduate experiment in asymmetric synthesis, *J. Chem. Educ.*, **1995**, *72*, p. 270.
- [17] http://pubs3.acs.org/acs/journals/supporting_information.page?in_manuscript=ja0510156 (fichier « supporting information », p. 21-22).
- [18] List B., The ying and yang of asymmetric aminocatalysis, *Chem. Commun.*, **2006**, p. 819.
- [19] Northrup A.B., MacMillan D.W.C., Two-step synthesis of carbohydrates by selective aldol reactions, *Science*, **2004**, *305*(5691), p. 1752.
- [20] Tang Z., Yang Z.H., Chen X.H., Cun L.F., Mi A.Q., Jiang Y.Z., Gong L.Z., A highly efficient organocatalyst for direct aldol reactions of ketones with aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, p. 9285.
- [21] Muir D.M., Parker A.J., The E2C mechanism in elimination reactions, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, p. 3201.
- [22] Günther H., *La spectroscopie de RMN*, Masson, **1994**.



J. Vidal



F. Mongin



S. Dérien

Joëlle Vidal (auteur correspondant) et Florence Mongin sont professeurs dans le laboratoire « Synthèse et électrosynthèse organiques »¹ et Sylvie Dérien est maître de conférences dans le laboratoire « Catalyse et organométalliques »² de l'Université de Rennes 1.

¹ Université de Rennes 1, UMR CNRS 6510 « Synthèse et électrosynthèse organiques », Bât. 10 A, Campus de Beaulieu, CS 74205, 35042 Rennes Cedex.
Tél. : 02 23 23 57 33.

Courriel : joelle.vidal@univ-rennes1.fr

² Université de Rennes 1, UMR CNRS 6226 « Catalyse et organométalliques », Bât. 10 C, Campus de Beaulieu, CS 74205, 35042 Rennes Cedex.



Un laboratoire de TP de l'École Nationale Supérieure de Chimie de Paris. © ENSCP.