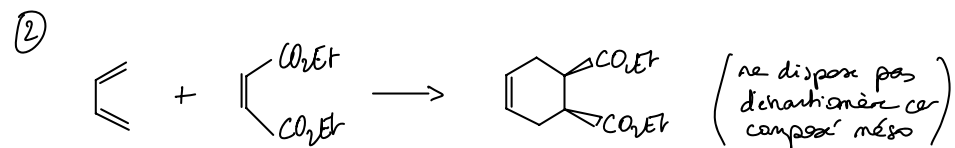
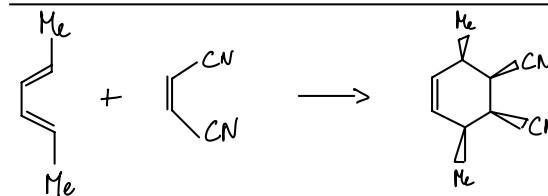
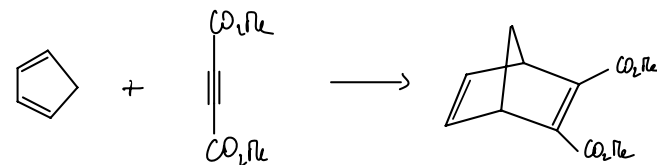
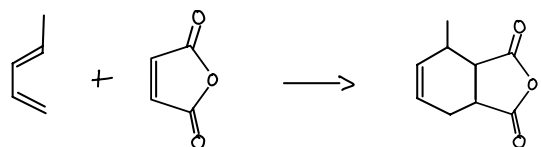
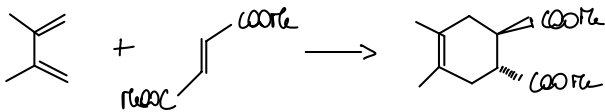
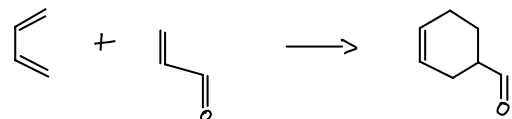
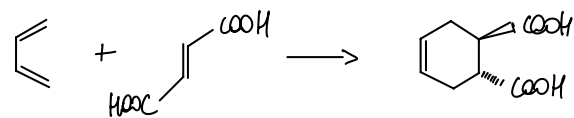
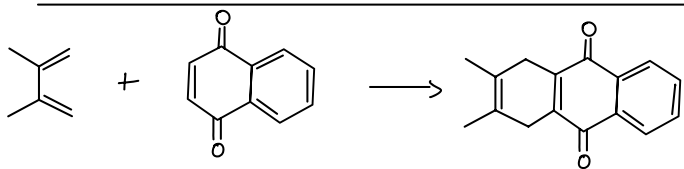
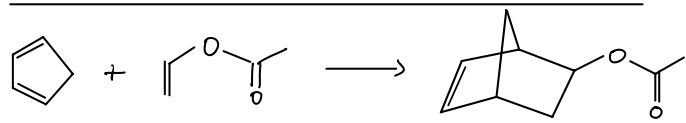
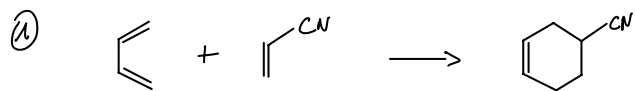


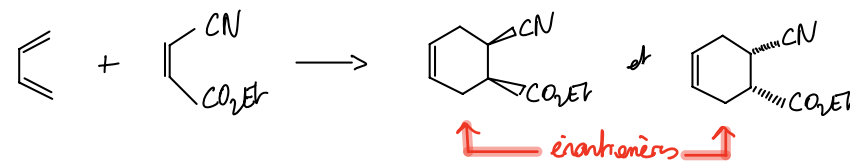


D5 - Réactions de Diels-Alder

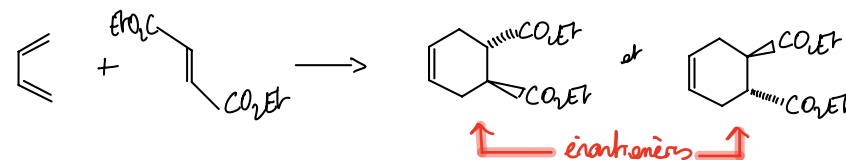
1 - UTILISATION DU BILAN ...



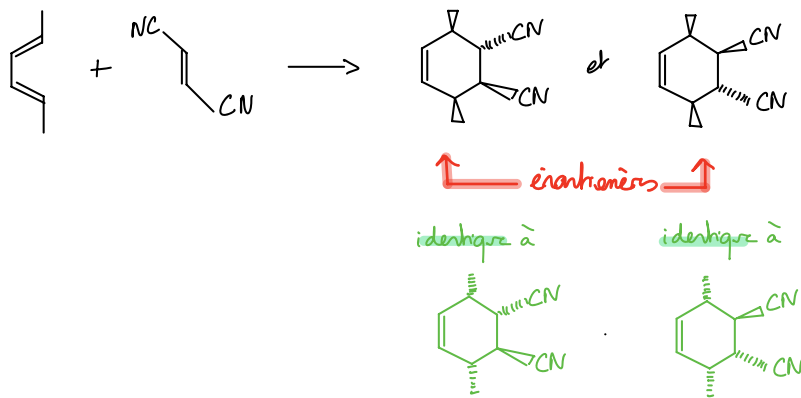
maintien de la disposition relative dans le diéophile  
Avec chiralité initiale  $\Rightarrow$  pas d'achiralité finale



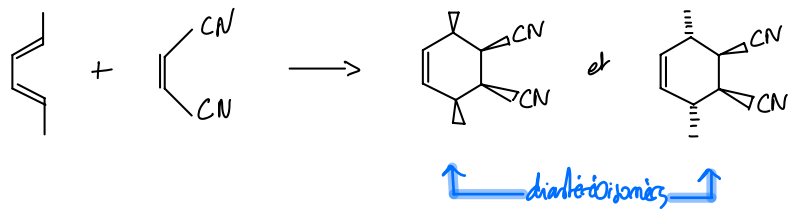
maintien de la disposition relative dans le diéophile  
mélange racémique de ces 2 énantiomères.



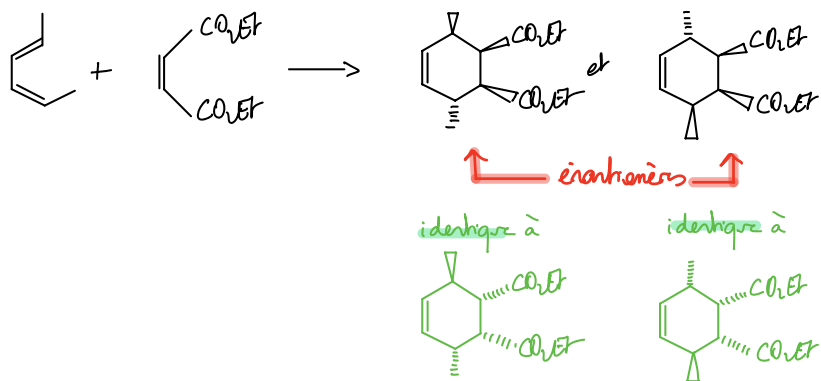
maintien de la disposition relative dans le diéophile  
mélange racémique de ces 2 énantiomères.



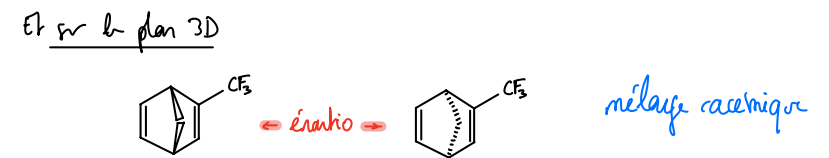
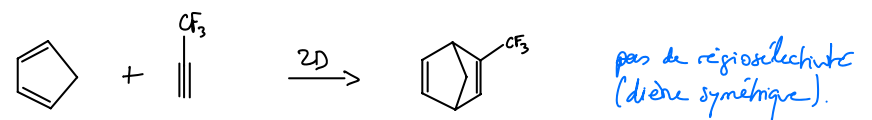
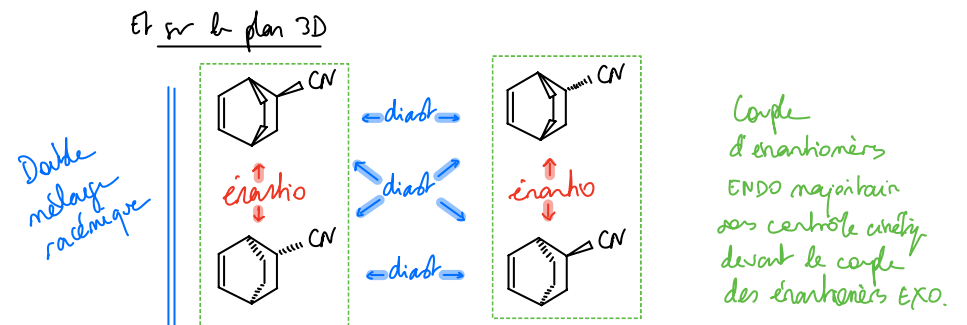
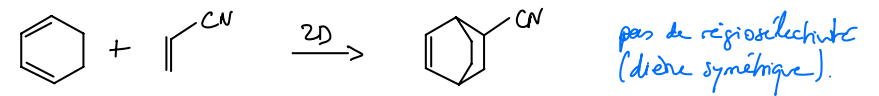
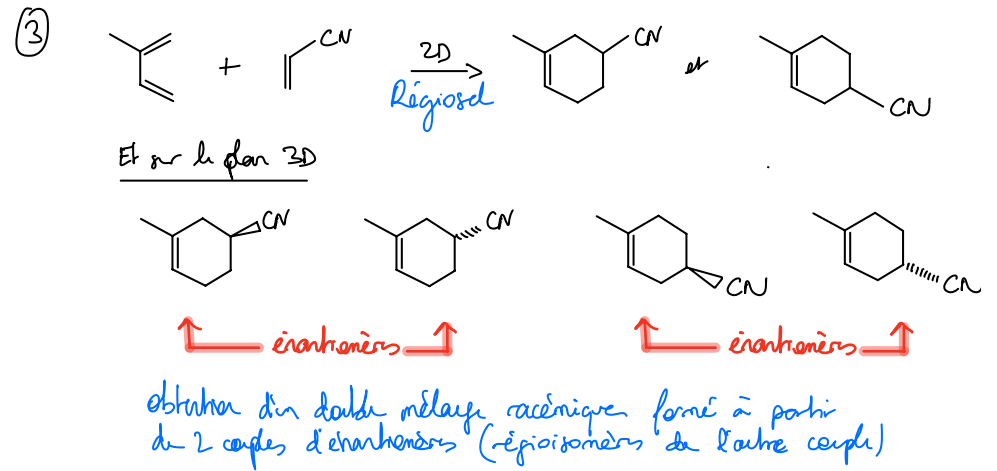
maintien de la disposition relative dans le diénophile et le diène  
mélange racémique de ces 2 énantiomères.

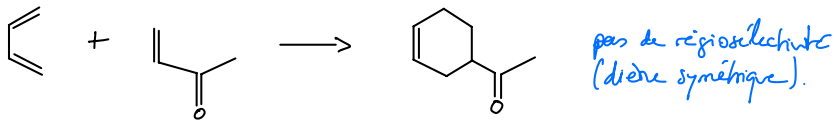


maintien de la disposition relative dans le diénophile et le diène  
mélange équimolaire de 2 composés méso (plan de symétrie interne)

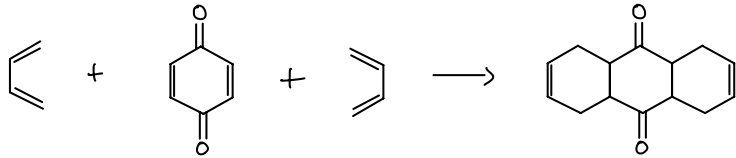
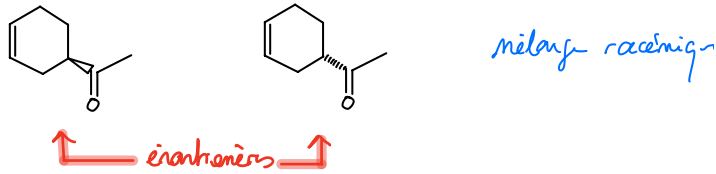


maintien de la disposition relative dans le diénophile et le diène  
mélange racémique de ces 2 énantiomères.

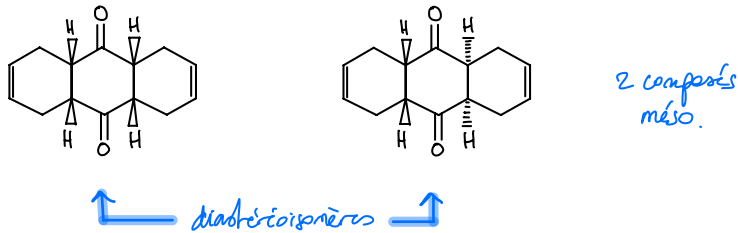




Et sur le plan 3D

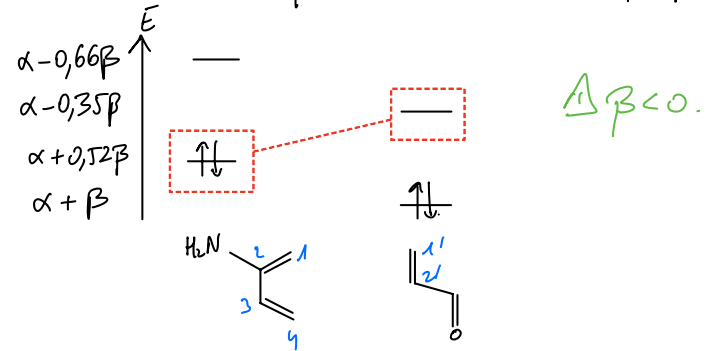


Et sur le plan 3D



## 2 - REGIOSÉLECTIVITÉ.

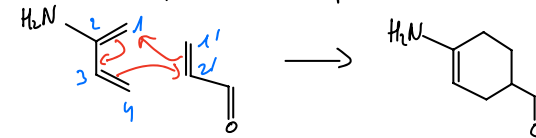
① Théorème de Fukui : interaction prépondérante entre les orbitales frontalières HO et BV les plus proches en énergie.



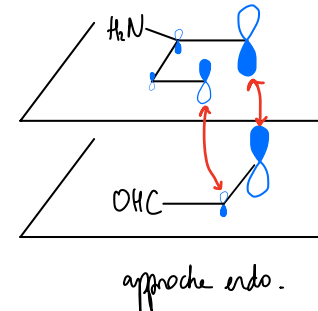
HO du diène avec BV du diérophile : demande électronique normale : le diène est enrichi par l'effet mésomère donneur de  $-NH_2$  alors que le diérophile est appauvri par l'effet mésomère attracteur de  $-CHO$ .

② Pour maximiser le recouvrement, l'interaction principale met en jeu les sites les plus contributifs de ces 2 orbit.

- \* HO du diène + développé sur ①
- \* BV du diérophile + développé sur ①'.

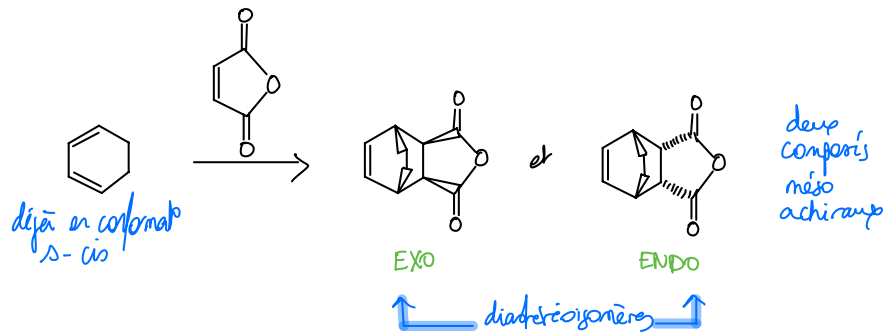
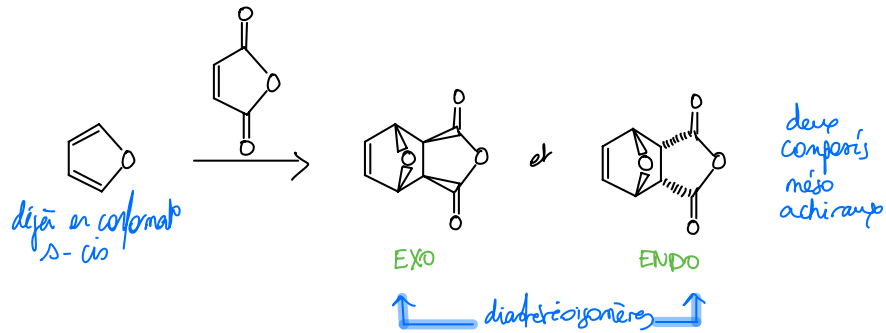
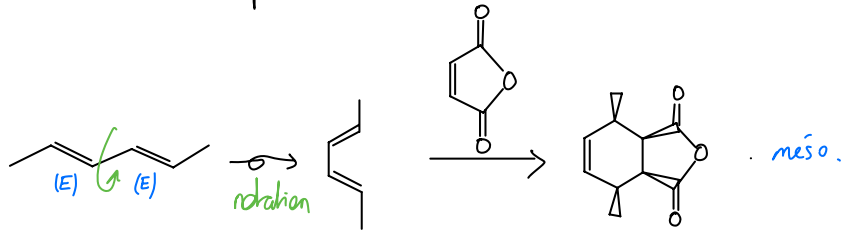


③ Exemple d'approche supra-supra avec diène ex-dors + pontica endo.

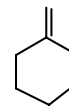
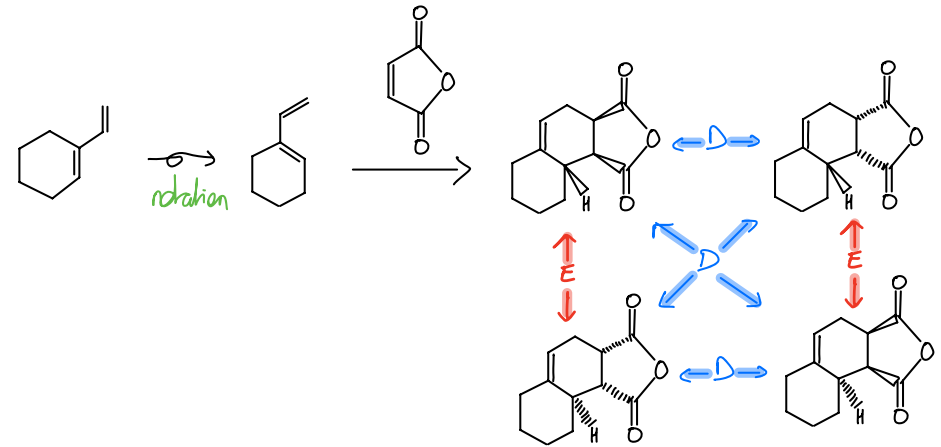


### 3- ADÉQUATION DU DIENE

L'enjeu est ici de déterminer si le diène peut adopter la conformation réactive s-cis. Si la rotation de liaisons est bloquée, alors certains d'entre eux ne peuvent intervenir dans une réaction de Diels-Alder.



non réactif car les 2 doubles liaisons ne sont pas conjugués. Peut seulement servir de dienophile.



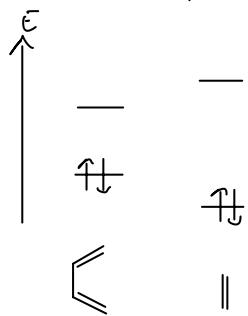
bloqué en conformation s-trans. Ne peut servir qu'en tant que dienophile.

#### 4 - REGLE D'ALDER.

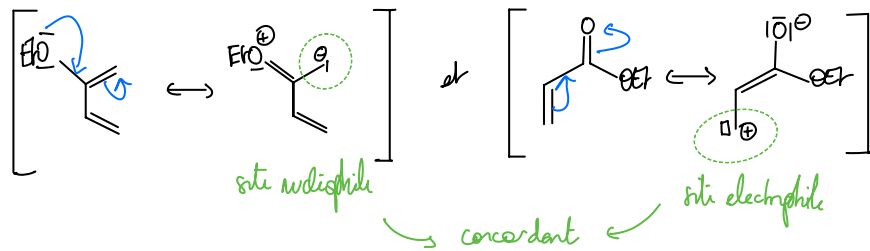
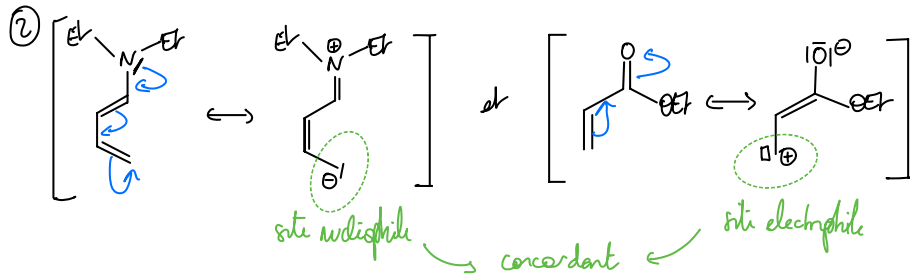
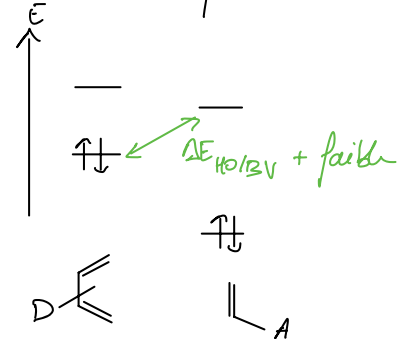
① Diène enrichi par groupe donneur : c'est le cas par  $-NEt_2$  et  $-OEt$  qui ont le effet mésomère donneur. (effet inductif attireur négligeable ici)

Diéophile appauvri par groupe attracteur : c'est le cas par  $-OEt$  qui a un effet mésomère attracteur et inductif attracteur.

situation de référence

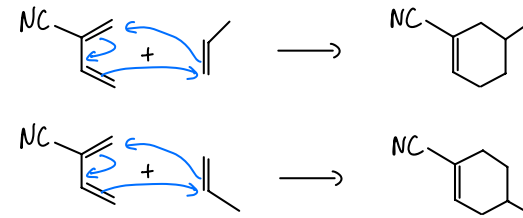


demande électronique normale



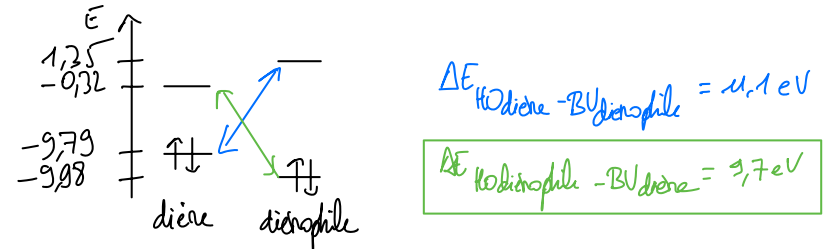
#### 5 - REACTION ENTRE PROPENE ET UN NITRILE.

① Régioisomères



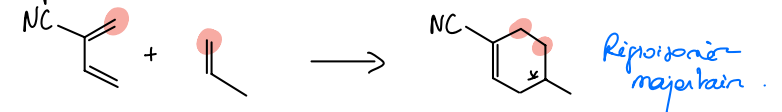
② La demande électronique n'est ici inverse (diène appauvri par le groupe nitrile, effet -M) mais diéophile enrichi par le groupe méthyle (donneur par hyperconjugaison).

③ Th. de Fukui écart minimal HO-BU



On peut remarquer que la dimerisation du diène n'a priori plus facile que la réaction de Diels-Alder envisagée entre le diène et le diéophile.

④ Les atomes les plus contributifs à la HO du diéophile et à la DV du diène sont :



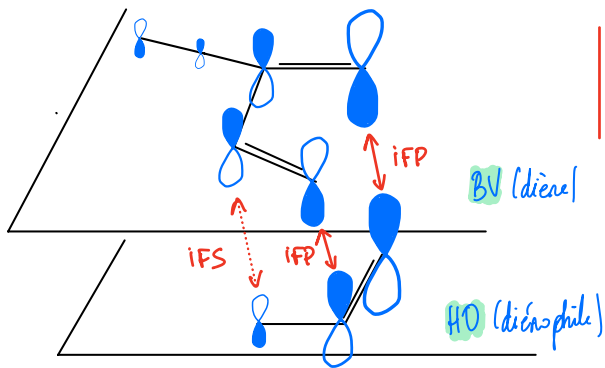
1 unique centre stéréogène  $C^*$  : 2 stéréoisomères de configuration possibles = 2 énantiomères.

⑤ Deux stéréoisomères de configuration sont formés : ce sont ici des énantiomères. Or la réaction n'est pas stéréosélective.



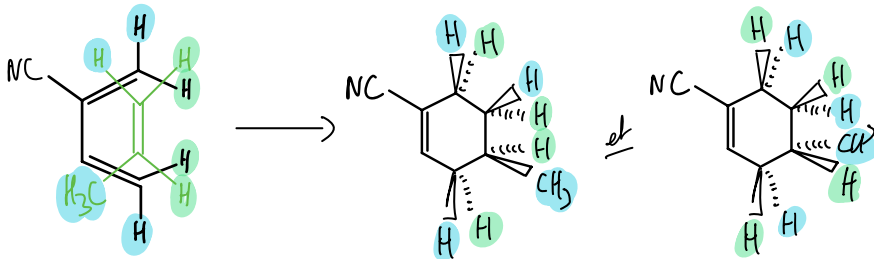
La règle de London ou une règle de diastéréosélectivité : elle ne s'applique donc pas ici. Et dans les stéréoisomères formés par approche endo. Illustrons d'abord les interactions frontalières en jeu dans cette approche.

Exemple de représentation des interactions frontalières par une approche endo avec le diène au-dessus du diénophile (choix arbitraire)

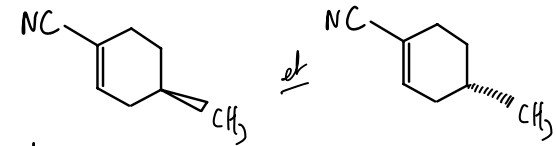


IFP : interaction frontalière principale.  
IFS : ... secondaire

Représentons les 2 stéréoisomères formés par approche endo du groupe méthyle

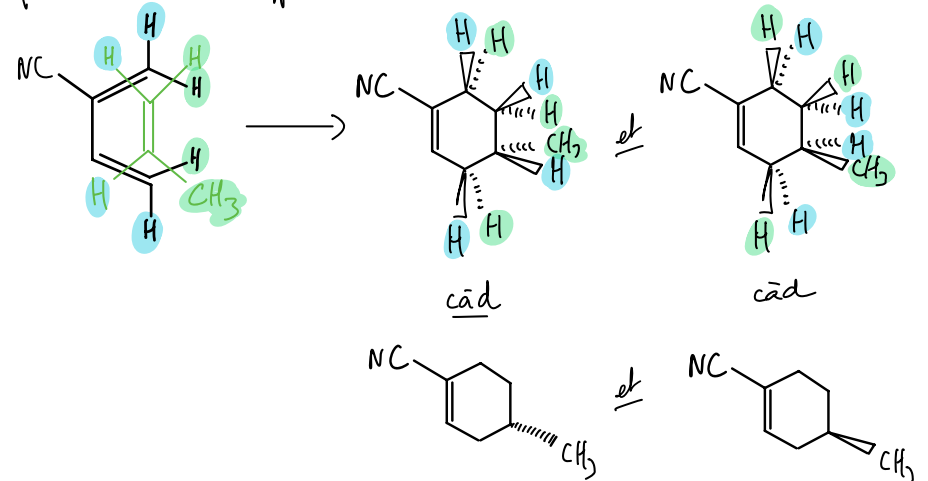


ce qui correspond plus simplement à :



Les 2 stéréoisomères prévus sont tous les deux formés lors de l'approche endo du groupe méthyle.

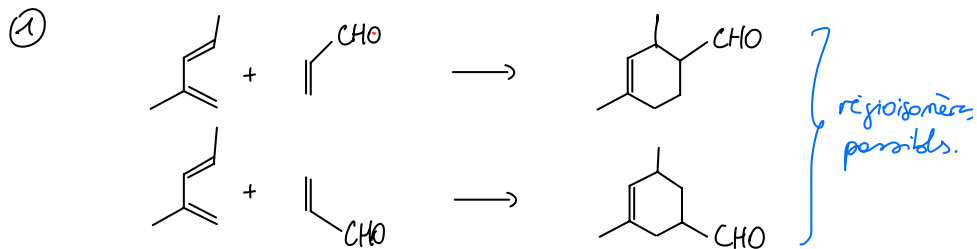
Qu'en est-il de l'approche exo ?



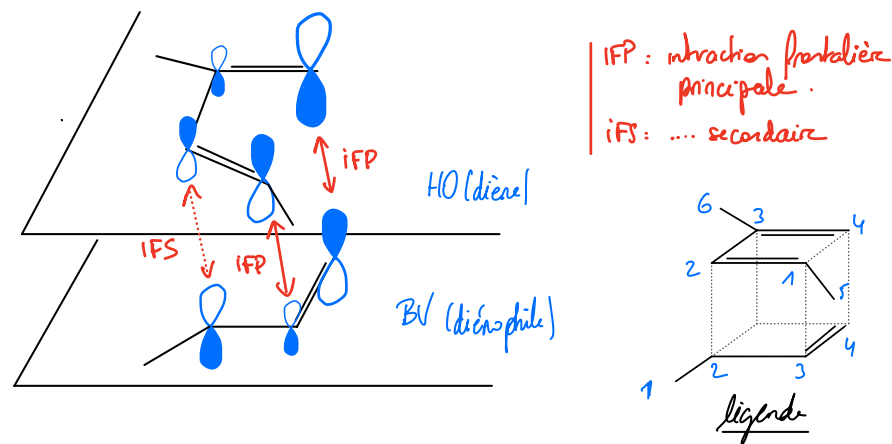
Ici, qu'il s'agisse d'une approche endo ou exo, les mêmes stéréoisomères de configuration sont formés. La réaction de Diels-Alder n'est pas stéréosélective.

## 6 - SYNTHÈSE DU TRIVERTAL.

### Réaction de Diels-Alder



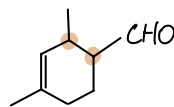
Représentation des interactions frontalières dans l'approche endo.



② Th. Fukui 1) Critère énergétique : écart HO-BV minimal entre HO diène et BV diérophile (13 eV contre 15,8 eV). demande électroïque normale.

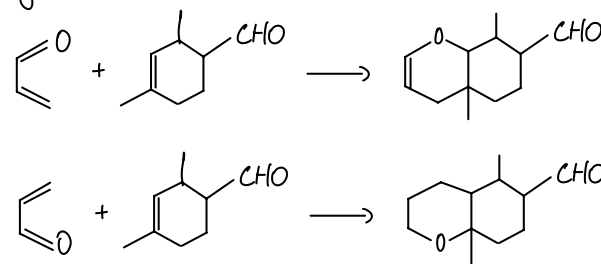
2) Critère de recouvrement :

Atome le + carbocyclique à HO diène : C<sub>4</sub>  
BV diérophile : C<sub>4</sub>

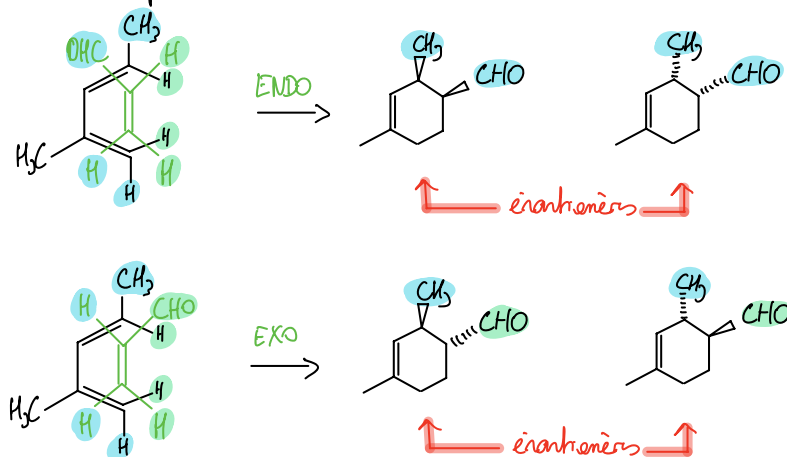


### Hétéro-Diels-Alder

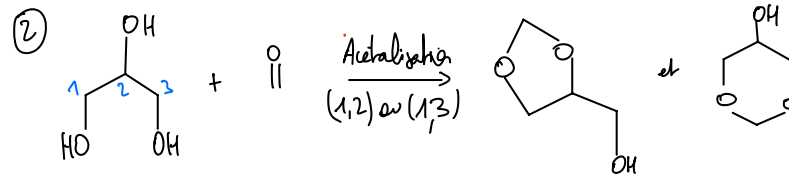
① Lors de la réaction d'Hétéro-Diels-Alder, le trivertal pourrait le rôle de diérophile alors que l'acroléine pourrait le rôle de diène. Deux régioisomères sont possibles.



③ Stéréoisomères formés :



Le premier couple d'endo/exo (autre de charge) se obtient majoritairement par rapport à l'autre couple (autre de charge également).

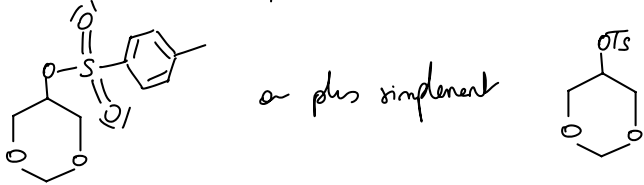


Mécanisme réactionnel : voir cours.

③ Recristallisation : méthode de purification d'un solide par dissolution dans le minimum de solvant chaud, avant formation de cristaux par abaissement progressif de la température

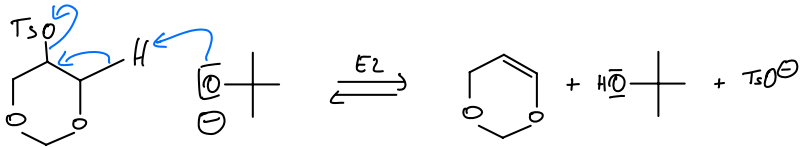
Les 2 isomères n'ont pas la même structure moléculaire. Ils sont vraisemblablement solubles dans des milieux différents.

④ le tosylate conduisant au 1,3-dioxène ou

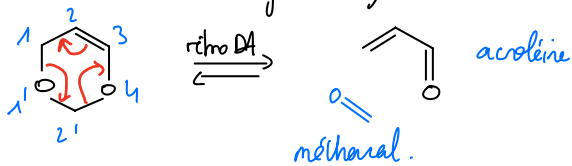


le choix du mécanisme d'élimination n'est pas univoque, sans doute E2 (milieu basique)

Etats importants, la base conjuguée du tosylate ne serait pas stabilisée par delocalisation électronique.



⑤ le dioxène ou analogue au cyclohexène.

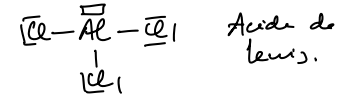


La réaction de Diels-Alder est exothermique. Un chauffage fort, au-dessus de la température d'inversion, permet de rendre la retro-Diels-Alder favorable

diène + dienophile = cyclohexène  $\frac{d \ln K^0}{dT} = \frac{\Delta H^0}{RT^2} < 0$   $K^0 < 1$  p-T suffisamment élevée

## 7- CATALYSE PAR ACIDE DE LEWIS.

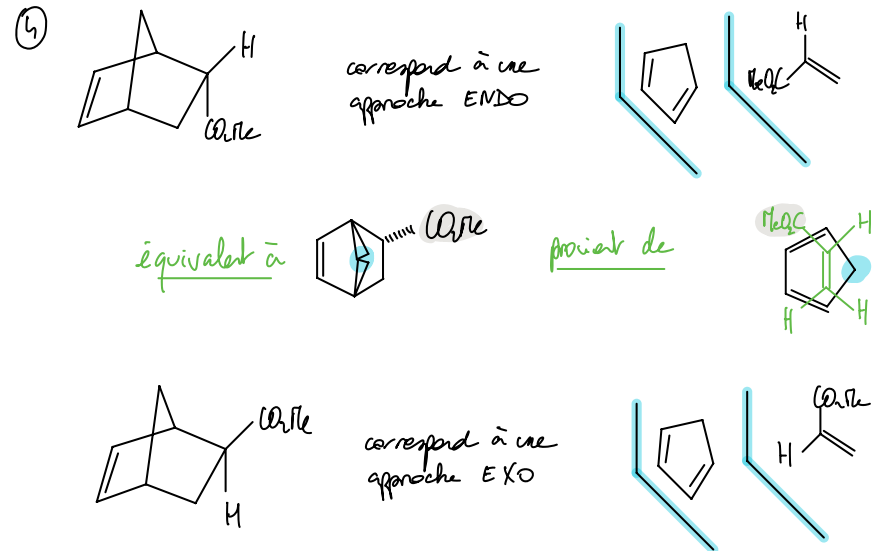
①  $N_{ev} = 3 + 3 \times 7 = 24$  (12 doublets)



② Les produits représentés diffèrent par les positions des groupés sur le cycle. L'acide de Lewis contribue à améliorer la régiosélectivité.

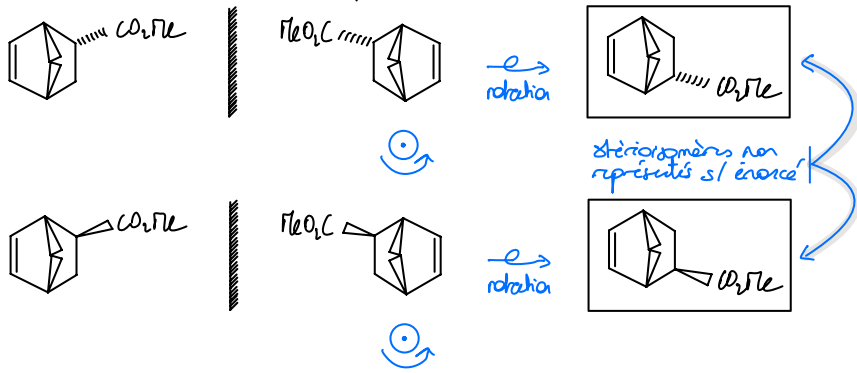
On peut aussi se rendre compte que la température retenue est + basse en présence de catalyseur, mais, en l'absence de données relatives au temps de conversion final des réactifs, difficile de conclure ici à une augmentation de la vitesse de réaction.

③ Les produits représentés sont des diastéréoisomères. L'acide de Lewis contribue à améliorer la diastéréosélectivité (La réaction n'est pas énantiosélective : les 2 énantiomères de chaque couple sont obtenus en même quantité puisque les réactifs étaient tous les deux achiraux).





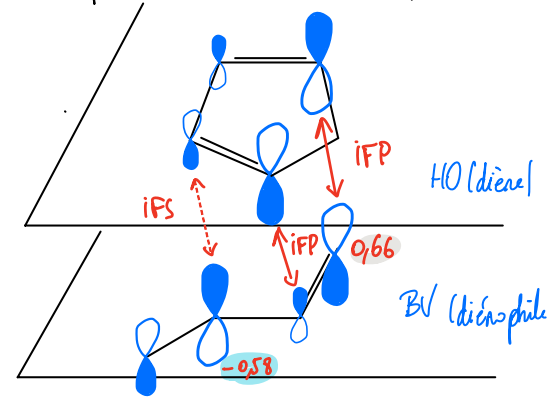
⑤ le plus simple pour représenter les énantiomères reste de prendre l'image spéculaire des entités chimiques représentées dans l'énoncé.



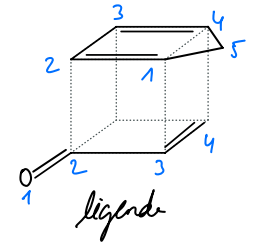
le catalyseur, en se fixant à l'acroléine, accroit le développement de la BV sur l'atome de carbone terminal  
 → le recouvrement est augmenté  
 → la connexion entre C<sub>4</sub> (diène) et C<sub>1</sub> (dienophile) se donc encore + facile.

⑧ Comparaison de 2 stéréoisomères ENDO et EXO → étude des interactions secondaires liées dans l'approche ENDO.

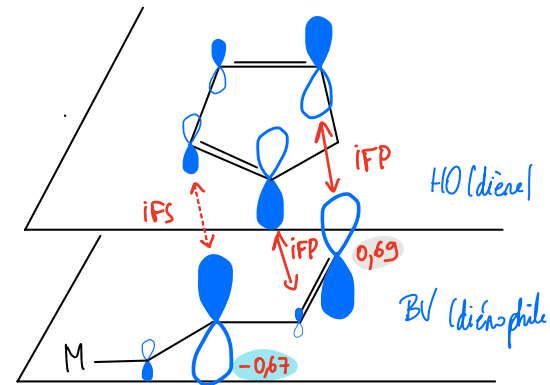
Approche ENDO sans catalyseur.



iFP : interaction frontalière principale.  
 iFS : ... secondaire



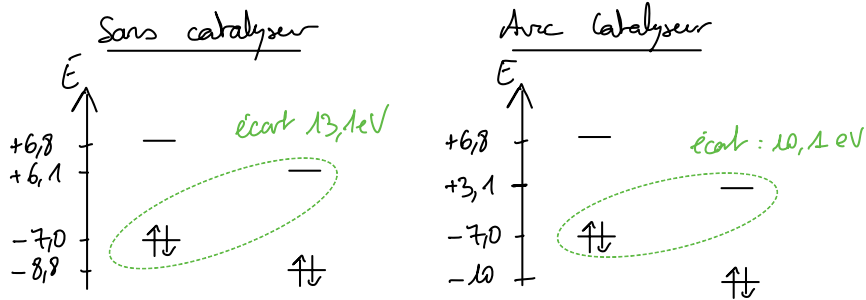
Approche ENDO avec catalyseur.



En présence de catalyseur, l'iFP et l'iFS sont associés à des recouvrements plus importants

→ les stéréoisomères endo sont par conséquent formés plus vite encore que les stéréoisomères exo

⑥ L'augmentation de vitesse est associée au rapprochement des HO et BV



le groupe attracteur H<sup>+</sup> fixé sur le dienophile abaisse le niveau d'énergie de ses OF : l'écart HO diène - BV dienophile est donc réduit la vitesse augmente.

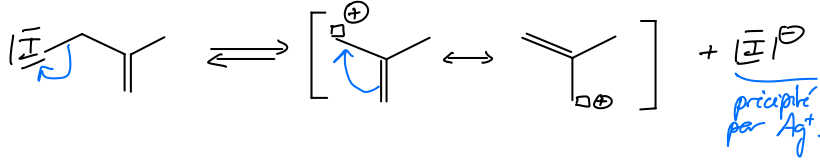
⑦ Sans catalyseur

Interaction HO diène avec BV dienophile (acroléine) → site + contributif C<sub>4</sub> (coef = 0,65) (coef = 0,66)  
 → site + contributif C<sub>1</sub> (coef = 0,65) (coef = 0,66)

Avec catalyseur seule BV dienophile (acroléine complexée) est active  
 → site + contributif : C<sub>4</sub> (coef = 0,69)

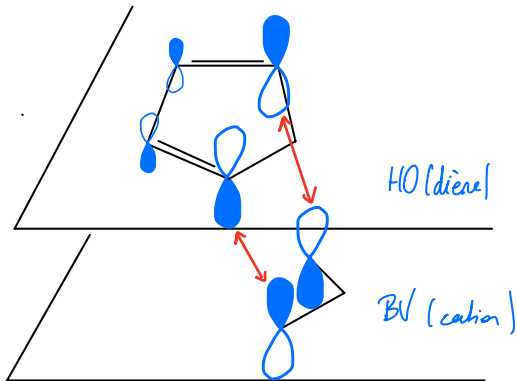
## 8- CYCLOADDITION METTANT EN JEU UN CATION ALLYLE.

- ① le cation  $Ag^+$  sert à précipiter l'anion iodure nucléophile évitant la formation de paires d'ions (carbocation - iodure) or la réaddition de l'ion iodure or le carbocation.

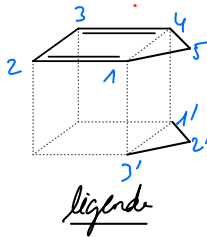


- ② Th. Fukui : 1) intractions HO-BV écart énergétique minimal entre HO diène et BV cation (9,3 contre 11,5 eV)

2) Recouvrement maximal entre les OF.

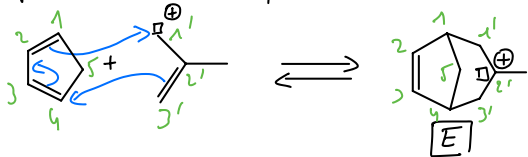


IF : intractions frontalières

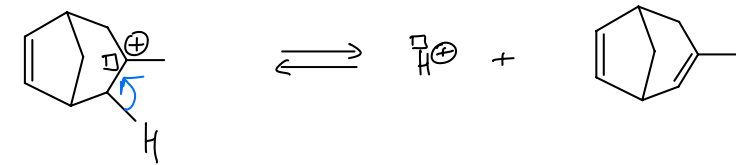
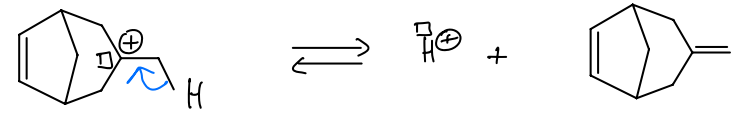


On note bien deux intractions liants mettant en jeu les atomes aux extrémités du diène et ceux aux extrémités du dienophile (cation).

Représentation mécanistique



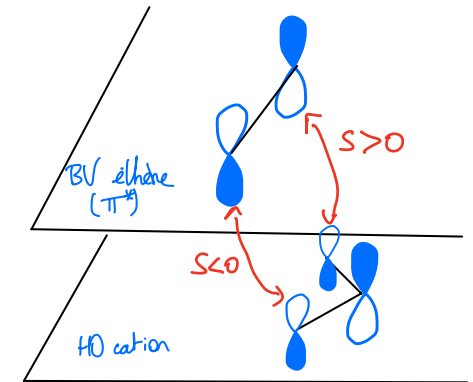
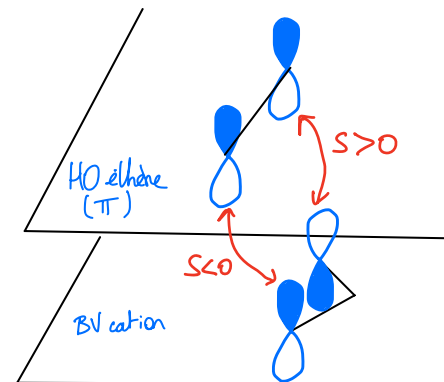
Le carbocation E subit alors une déprotonation qui conduit à C et D. La position du proton retiré induit la position de la double liaison C=C.



- ④ la réaction avec l'éthène n'est pas possible car le recouvrement entre les OF du cation et de l'éthène est nul par compensation quel que soit le couple HO/BV considéré.

HO éthène / BV cation

BV éthène / HO cation

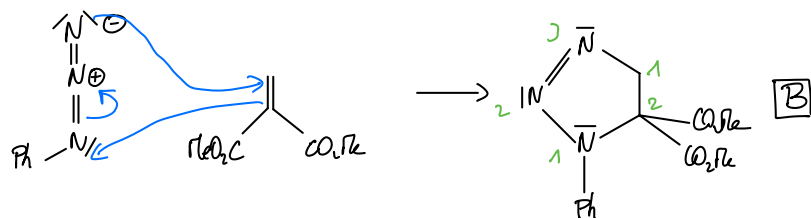
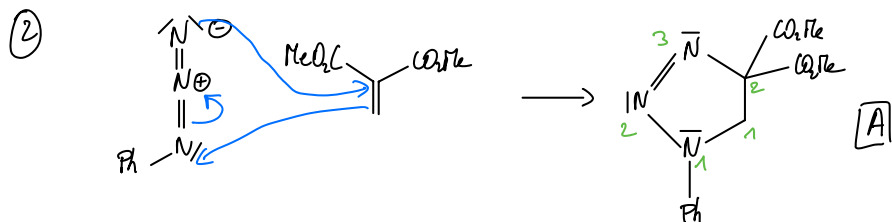
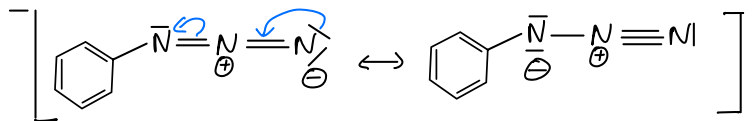


la formation de cycle se fait ici interdite par manque de recouvrement.

## 9. Addition 1,3-Dipolaire.

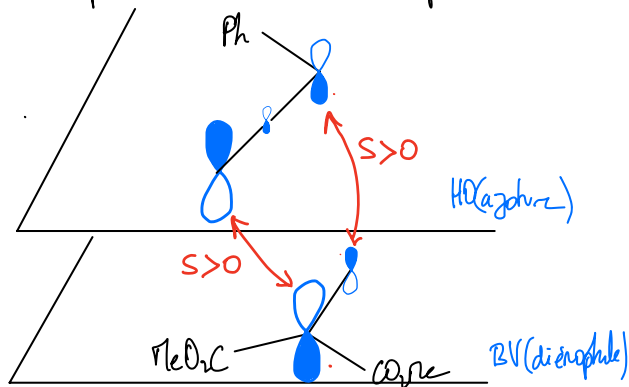
① Décompte de la valence par  $\text{HN}_3$  (H sera ensuite remplacé par le groupe phényle)

Neq:  $1+3 \times 5 = 16 \rightarrow 8$  doublets



③ TH Futai | écrit HO-BV minimal: HO(dapton) / BV diérophile (20,5 conln 14,6 eV)  
Recouvrement maximal entre  $\text{N}_3$  et  $\text{C}_2$  (site + contributeurs): B max

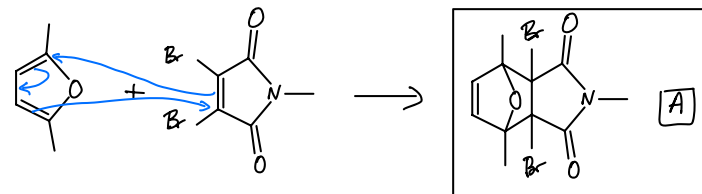
Représentation de l'interaction pour s'assurer de la non nullité du recouvrement



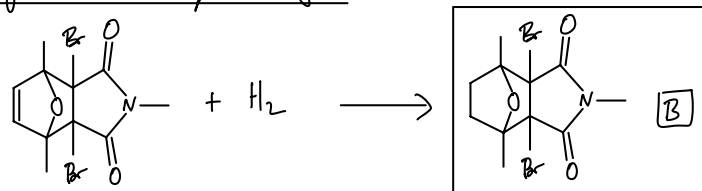
La connexion entre ces atomes est bien opérante: le cycle à 5 atomes se forme à partir des atomes aux extrémités de l'azoture.

## 10. ETUDE D'UNE SEQUENCE DE TRANSFORMATIONS

① Réaction de Diels-Alder



② Hydrogénation (catalyse hétérogène)



en l'absence d'informations sur la position, on considère par défaut uniquement l'hydrogénation de la liaison double C=C (as C=O)

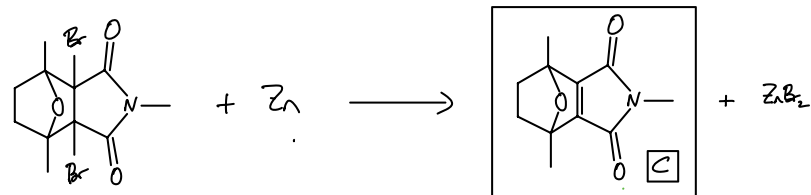
③ Elimination

[B] a pour formule brute  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Br}_2$ , mais c'est  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$  pour [C]

En l'absence de nombre d'insaturations, (H et Br ont la même valence)

B en a  $\frac{2 \times 11 + 2 - 15 + 1}{2} = 5$  (2 liaisons doubles et 3 cycles)

C en a  $\frac{2 \times 11 + 2 - 13 + 1}{2} = 6$  (3 liaisons doubles et 3 cycles)



La formation de liaison double est la seule façon de maintenir l'octet sur le carbone tout en augmentant le nombre d'insaturations.

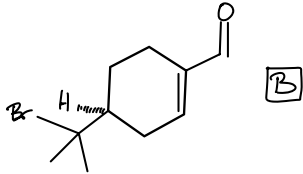
Les atomes de brome ont sans doute servi par leur effet inductif attracteur à apparier le diérophile par 1 connexion rapide au diène, enrichi par l'effet donneur résonner de O (règle d'Alder).

# 11 - ETAPES DE LA SYNTHÈSE DE L'AROTADÉNOPÈNE

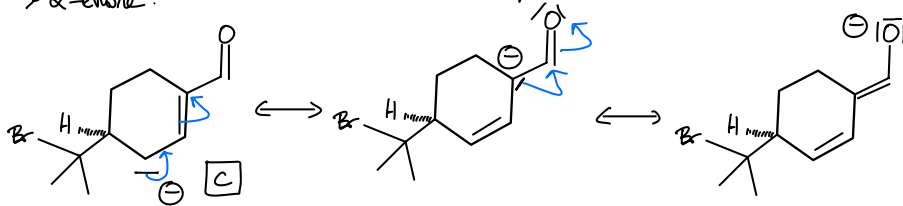
① La double liaison C=C externe subit une hydrobromation dont le mécanisme réactionnel se rapproche de celui de l'hydratation.

C'est bien cette liaison qui se rend la plus nucléophile : l'atome se rapproche en électrons par le group électro-attracteur mésomère carbonyle. L'α-énone se rapproche par conséquent moins nucléophile.

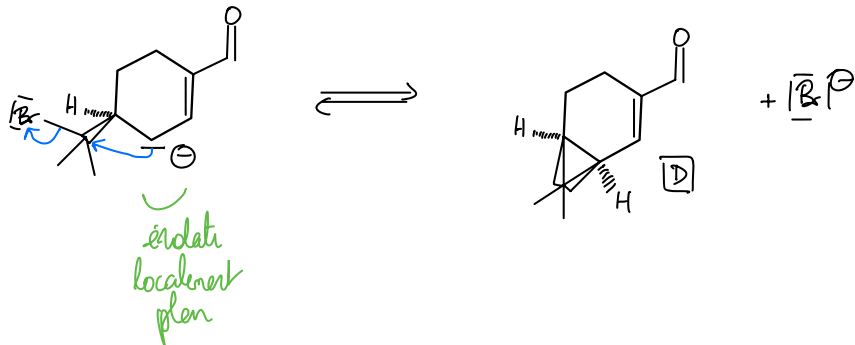
L'hydrobromation suit la règle de Markovnikov : le carbocation tertiaire plus vite formé conduit au produit d'addition majoritaire.



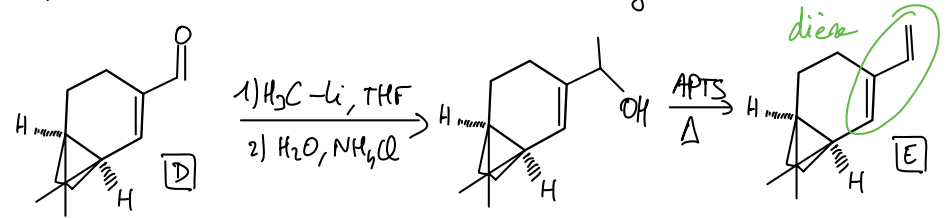
Le carbanion formé par déprotonation de B au moyen d'un alcoolate se stabilise par délocalisation électronique avec le système π de l'α-énone.



② L'anion se cyclise par S<sub>N</sub>2 intramoléculaire avec approche dorsale.



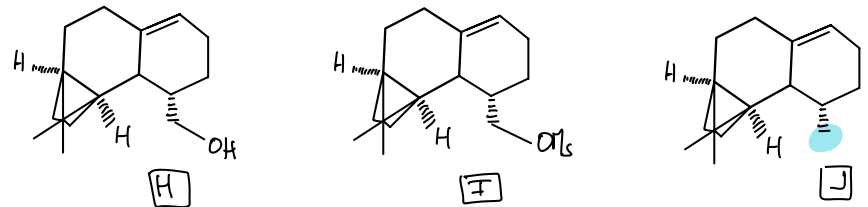
③ L'action d'une espèce organométallique sur l'α-énone par addition 1,2 permet d'ajouter à l'atome de carbone. L'alcool formé se ensuite déshydrate par chauffage en milieu acide fort (avec élimination d'eau avec le montage de Dean-Stark).



④ Réaction de Diels-Alder avec le propenal. F est le produit issu de l'approche endo, qui conduit à la connexion plus rapide par suite d'interactions secondaires liaisons supplémentaires par rapport à l'approche exo.



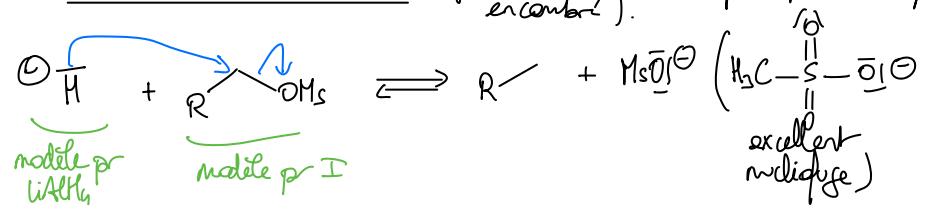
⑤ Réduction de l'aldéhyde en alcool primaire (H), puis formation d'un éther sulfonate (mésoilate I), qui se substitue par un hydru.



Le groupe méthyle isolé de J se rapproche du doublet à 1 ppm. (déplacement chimique cohérent, doublet car couple à 1H sol H).

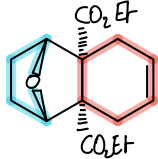
$$C_{14}H_{22} : \frac{14 \times 2 + 2 - 22}{2} = 4 \text{ insaturations} \begin{cases} \rightarrow 3 \text{ cycles} \\ \rightarrow 1 \text{ liaison double} \end{cases}$$

Mécanisme de la substitution : plutôt S<sub>N</sub>2 (site électrophile primaire très peu encombré).

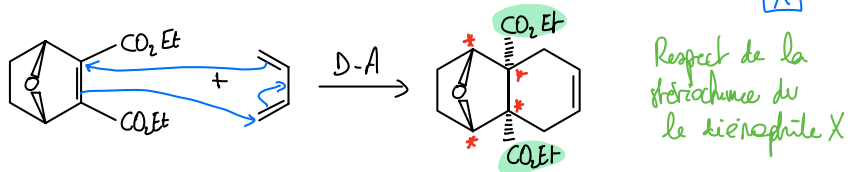
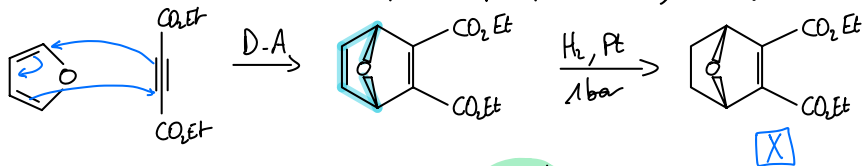


## 12 - SYNTHÈSE DE LA CANTHARIDINE.

- ① On reconnaît le motif furane dans la structure de A, ainsi qu'un cycle de type cyclohexène à former par Diels-Alder. La partie centrale impliquée dans 2 réactions de Diels-Alder doit donc être en aligne pour pouvoir agir 2 fois en tant que diénophile.



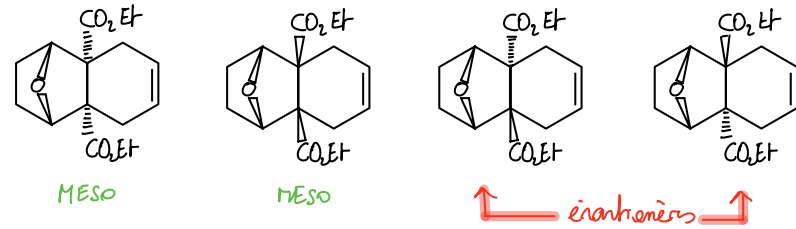
Attention, une hydrogénation intermédiaire doit être réalisée (il n'y a pas 2 cycles de type cyclohexène) dans le produit A. Cette réaction sans contrôle stérique se réalise sur le double liaison le moins encombré. Ceci oblige à procéder à la réaction de Diels-Alder prioritairement avec le furane pour former le cycle de furane.



- ② L'espèce A possède 4 atomes de carbone asymétriques mais deux ont leur configuration liée (ils 2 à la base du pont).

Ainsi, on pourrait penser à proposer 2<sup>3</sup> stéréoisomères de configuration, mais certains d'entre eux sont des composés méso et n'ont pas d'énantiomères, ce qui réduit ce nombre.

Le plus simple est alors de représenter les stéréoisomères par les dénombrer

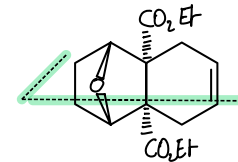


obtiens ce respect de la configuration dans le diénophile X

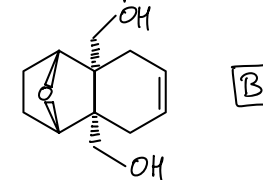
non obtenu, dispersion relative des groupes -CO<sub>2</sub>Et incohérente avec celle de le diénophile X.

4 stéréoisomères de configuration au total mais seulement deux formes. Il y a diastéroselectivité.

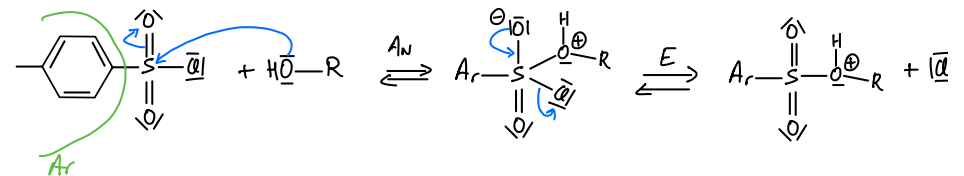
- ③ L'espèce A est achiral par suite de la présence d'un plan de symétrie interne.

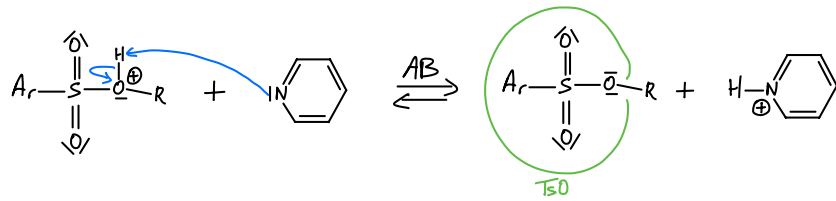


- ④ Réduction des esters en alcools primaires.

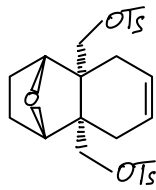


- ⑤ Mécanisme par addition nucléophile suivie d'une élimination.

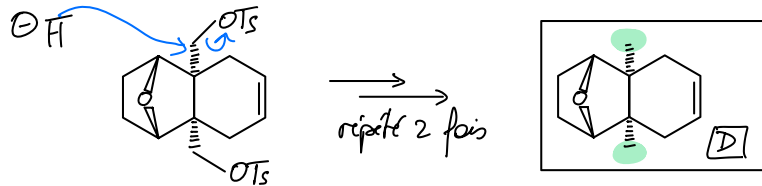




Représentation de la pièce C:



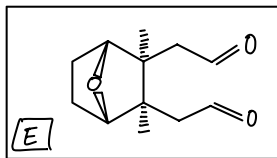
⑥ L'hydrogène agit comme nucléophile en se substituant à l'excellent nucléofuge que constitue le groupe tosylate.



⑦ Au final, on aurait pu imaginer réaliser la synthèse initiale avec le but-2-ène pour avoir directement 2 groupes méthyles au centre de l'édifice.

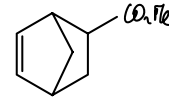
Cependant, la vitesse de la réaction de Diels-Alder aurait été insuffisante car le diénophile n'aurait pas été appauvri en électrons (cf règle d'Alder).

⑧ D'après le document, la séquence de Lemieux-Johnson constitue le dévage oxydant de la liaison double C=C.

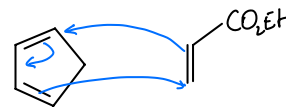


### 13- ETUDE D'UNE SYNTHÈSE.

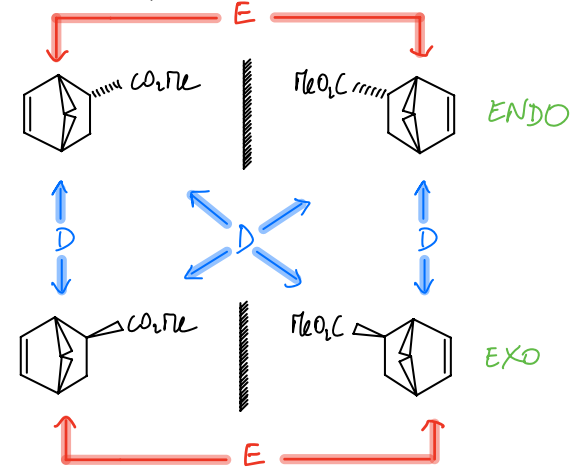
① Structure plane



Mécanisme réactionnel

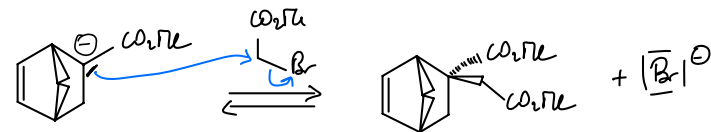
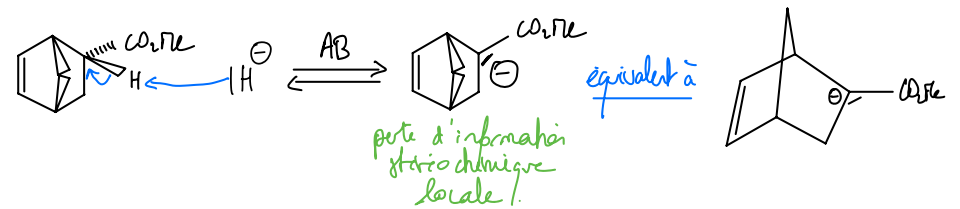


stéréoisomères formés

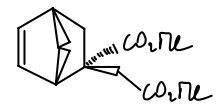


Le couple d'énantiomères issu de l'approche *exo* est formé plus vite grâce aux interactions frontales secondaires liées existant de cette approche.

② A la H déprotoné au pied de groupe ester (formation d'un enolate nucléophile). L'enolate est localement plan, mais les 2 faces ne sont pas d'encombrements équivalents. Le formalisme de Cram est ici trompeur car c'est en fait la face supérieure qui est la plus accessible, d'où la stéréochimie dans C.

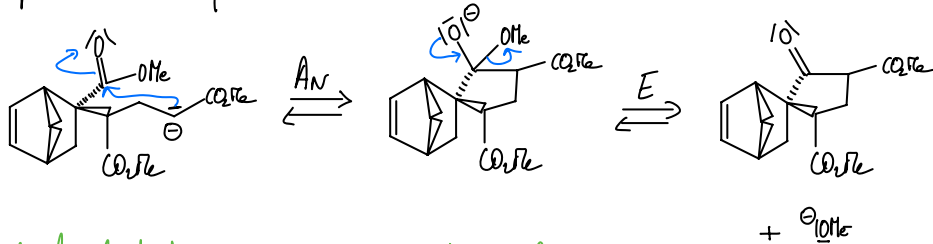


Le produit obtenu à partir de l'autre énantiomère *endo* est également formé:



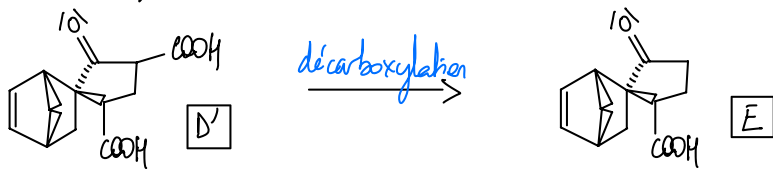
③ Il s'agit d'opérer une addition de Michael  
 - déprotonation par NaH. (→ énolate nucléophile au pied de l'estre;  
 - addition sur CH2=CHCO2Me (propérate de méthyle).

④ Le méthanoate de sodium sert de base par déproton en ce du dernier groupe ester ajouté en évitant toute transestérification parasite modifiant les esters.

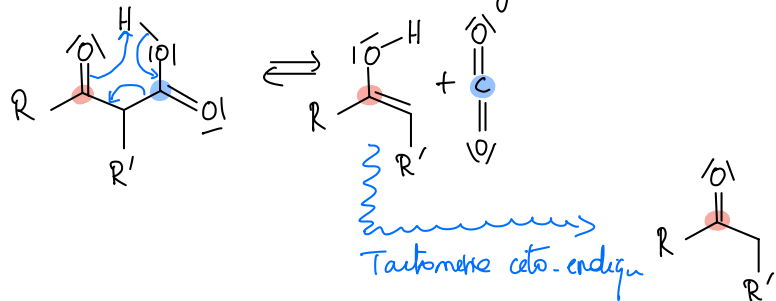


La formule brute de D permettrait d'anticiper la perte d'un atome d'oxygène et celle d'un atome de carbone (type pontant  $10^2$ ). D'autre part, le nombre d'insaturations passe de 6 à 7 ce qui peut mettre sur la voie d'une cyclisation.

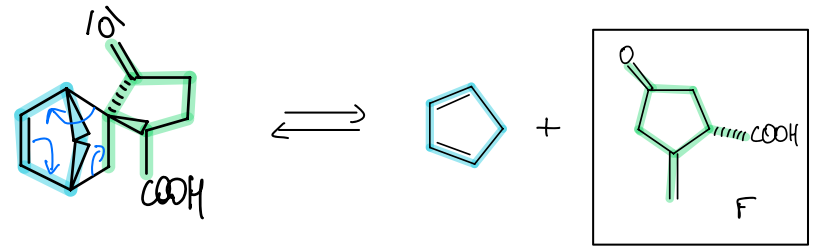
⑤ Les esters sont hydrolysés en acides carboxyliques.



Mécanisme réactionnel de la décarboxylation :



⑥ La dernière réaction est une rétro-Diels-Alder avec transformation de la partie cyclohexène. Les deux fragments diène et diéophile mis en valeur ci-dessus sont dissociés.



Le chauffage favorise le sens de rétro-Diels-Alder puisque la réaction de Diels-Alder est exothermique.

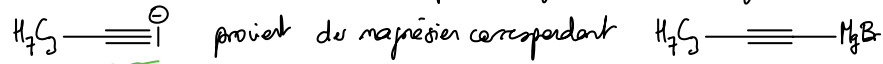
$$\frac{dlnK^0}{dT} = \frac{\Delta_r H^0}{RT^2} \quad \text{avec} \quad \Delta_r H^0_{D-A} < 0$$

L'intérêt d'avoir inhibé la cyclopentadiène est d'avoir rendu la C-alkylation B→C stéréosélective en encombrant fortement une face de l'énolate. Ainsi, F est obtenu sous le forme d'un stéréoisomère largement majoritaire.

# 14 - SYNTHÈSE DE LA RUBROLONE - ACÉTYLON

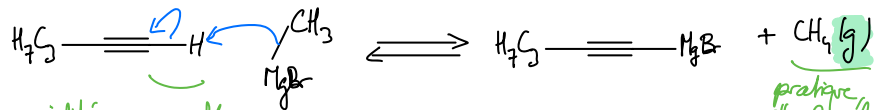
① Si E colonne du carbone mais peut dépasser l'octet. la substitution nucléophile menée sur le silicium (l'alcool ou le nucléophile) peut s'opérer par mécanisme  $SN+E$  (le silicium peut dépasser l'octet) mais pas par  $SN2$  (site électrophile trop encombré). Une  $SN1$  serait à la rigueur acceptable car le site lacunaire bénéficierait de plusieurs effets donneurs de groupes alkyles par hyperconjugaison (mais l'intermédiaire carbocationaire n'est pas bon, si l'E part sur 2 périodes différents).

② D n'est le produit d'addition d'un nucléophile acétylrique sur l'aldéhyde.



nucléophile

Les organomagnésiens acétylriques sont formés par réaction acide-base entre un organomagnésien sacrificiel qui joue le rôle de base et un alcyne vrai (= alcyne terminal).

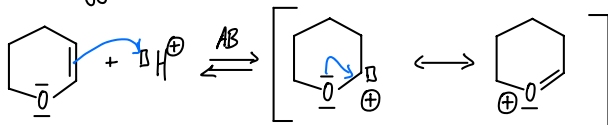


acidité remarquable des alcynes vrais ( $pK_{a} \approx 25$ )

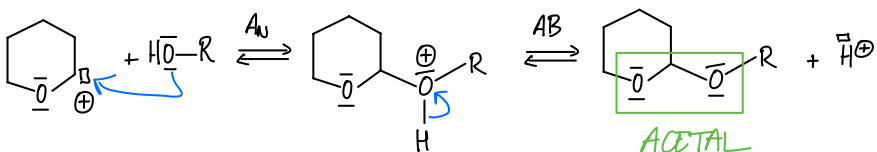
préférence pour quitter le milieu réactionnel.

La première étape suivante à protéger l'alcool dont le proton acide aurait été détruit par réaction acide-base l'organomagnésien.

③ DMAP mode de protection des alcools. Le carbocation (généré par protonation) le + stabilisé (délocalisation par effet donneur mésomère de l'oxygène) n'est formé + vite.



Le cation subit une addition de l'alcool



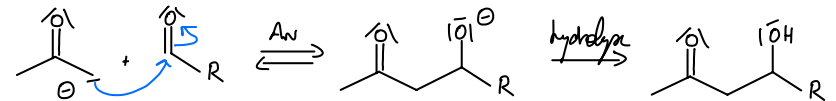
④  $NBu_4^+$  n'est un liant-acide : il permet un catalyseur par transfert de phase et assure le transport vers la phase organique de l'anion fluorure  $F^{\ominus}$



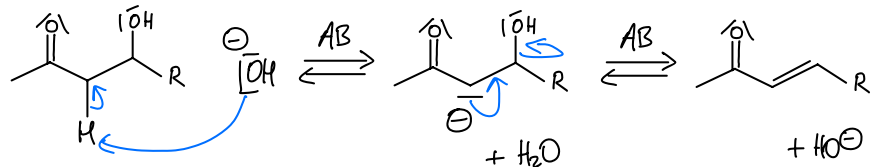
L'ion fluorure n'est le nucléophile qui permet la substitution sur le silicium de la liaison  $Si-O$  par une liaison  $Si-F$  particulièrement forte. Ce faisant, il permet de déprotéger l'alcool protégé sous forme d'éther silylé.

le PDC n'est manifestement un oxydant : il oxyde l'alcool déprotégé en aldéhyde.

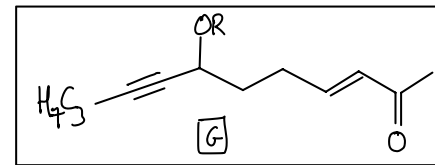
⑤ En déprotégeant la propanone par faire agir l'énolate formé sur l'aldéhyde (cétolisation défavorable).



Pour la cétolisation, on démarre par la formation en  $\alpha$  du groupement accepteur carbonylé. Un chauffage fort est nécessaire pour pallier la piètre aptitude nucléophile de l'anion hydroxyde.

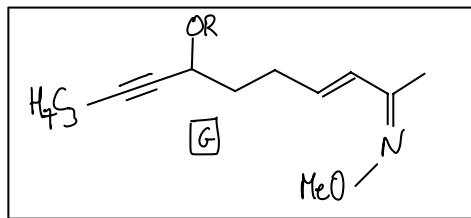


Formule de G

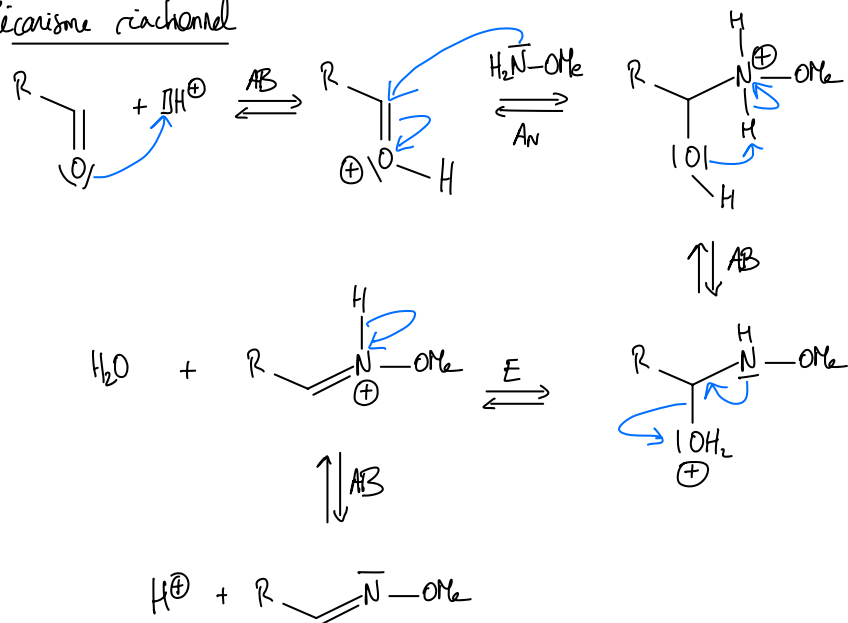




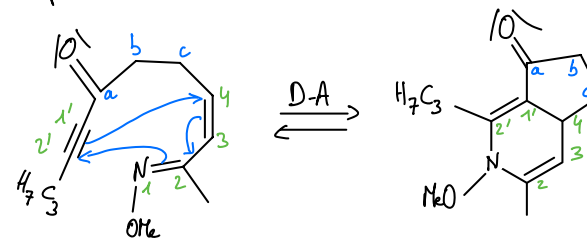
⑥ Formule de



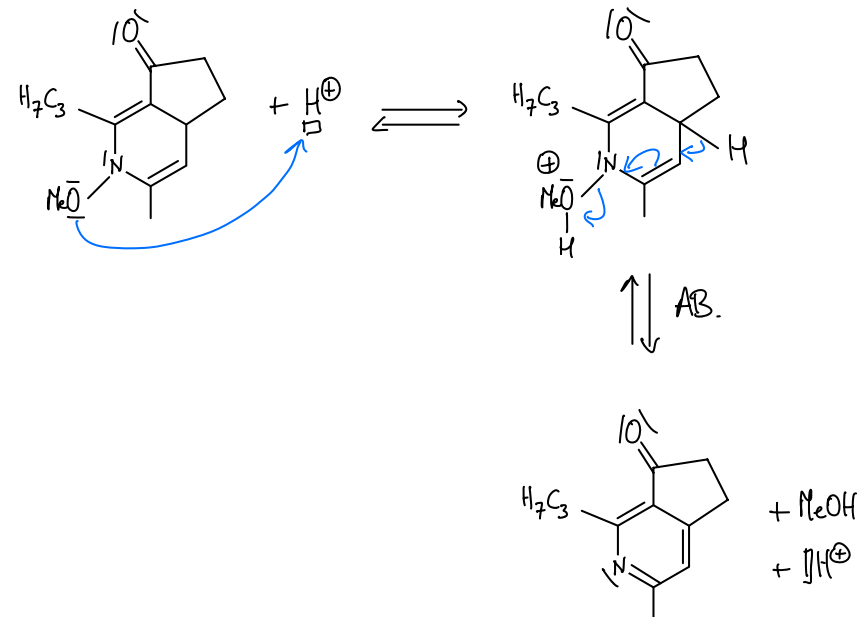
Mécanisme réactionnel



⑧ il se produit d'abord une réaction du Diels-Alder intra-moléculaire.



puis une élimination qui permet de former un cycle aromatique, processus particulièrement stabilisé.



⑦ l'alcool est protégé sous forme d'acétal.

Cette famille de fonction est hydrolysée en milieu acide en présence d'un excès et avec chauffage.

