



D5 – Réaction de Diels-Alder

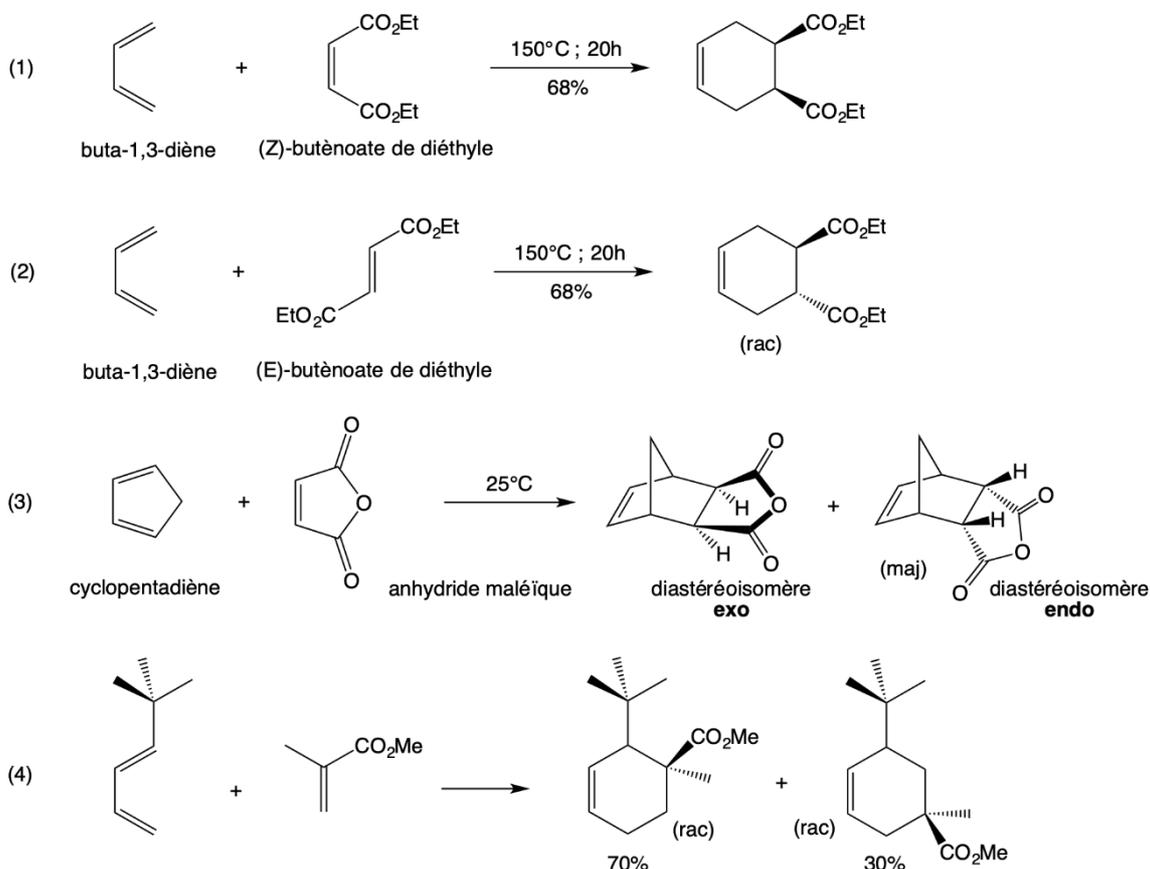


- Identifier les interactions orbitales mises en jeu entre les réactifs.
- Interpréter les résultats cinétiques, stéréochimiques et la régiosélectivité d'une réaction de Diels-Alder sous contrôle cinétique.

Jusqu'à présent, l'interprétation mécanistique des transformations en chimie organique a été conduite en attribuant aux réactifs des rôles dissymétriques de nucléophile et d'électrophile. Le plus souvent, ces rôles ont été attribués en analysant la répartition électronique au sein des entités (charges partielles ou formelles).

Pourtant, les résultats de certaines transformations ne peuvent être rationalisés avec ce type d'arguments. Ces transformations sont longtemps restées « sans mécanisme » : c'est le cas de la réaction de Diels-Alder, découverte en 1928 par Otto Diels & Kurt Alder, deux chimistes allemands récompensés en 1950 par le prix Nobel pour leur travail sur cette réaction de « cycloaddition [4+2] ». La réaction éponyme fait l'objet de ce chapitre et ses résultats seront interprétés dans le cadre du modèle orbitalaire.

Cette transformation s'est rapidement avérée déterminante dans de nombreuses synthèses d'espèces organiques présentant des cycles à six centres. Mettant en jeu un diène conjugué et un dérivé éthylénique, cette transformation conduit à des **dérivés du cyclohexène** comme le montrent les exemples ci-dessous tirés de la littérature.



1 – Présentation de la réaction et de ses caractéristiques

1.1. CYCLOADDITION [4+2]

Équation de réaction

La réaction de Diels-Alder met en jeu un diène (motif à deux doubles liaisons conjuguées) et une espèce présentant une double liaison, qualifiée dans ce contexte de diénophile.

La réaction modèle classiquement utilisée dans les ouvrages¹ consiste à associer les deux réactifs les plus simples répondant aux critères précédents, à savoir le buta-1,3-diène et l'éthène. Le produit formé est le cyclohexène. La transformation ne nécessite qu'un simple chauffage dont le rôle est ici cinétique.

En matière de chimie verte, la réaction de Diels-Alder est particulièrement intéressante car elle présente une économie d'atome parfaite : tous les atomes des réactifs se retrouvent dans la structure du produit. Il n'y a pas de sous-produit.



Schéma mécanistique

Aucun intermédiaire réactionnel n'est détecté lors de la transformation. D'autre part, les études cinétiques conduisent à une loi de vitesse d'ordre global 2, avec des ordres partiels égaux à 1 pour chaque réactif. Ces résultats plaident en faveur d'un **mécanisme réactionnel concerté**.

Pour rendre compte des liaisons formées et rompues au cours de la transformation, un schéma mécanistique utilisant des flèches courbes a été introduit, même si dans ce contexte (réactifs apolaires ne présentant pas de site nucléophile ou électrophile au sens classique du terme), leur utilisation peut être débattue.

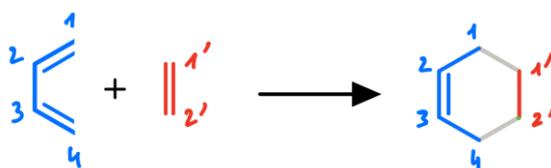
L'état de transition présente un **complexe activé à six centres** dans lequel des liaisons sont en cours de formation, et d'autres, en cours de rupture.



Représenter le schéma mécanistique de la réaction entre le buta-1,3-diène et l'éthène.

Représenter le complexe activé de la réaction entre le buta-1,3-diène et l'éthène.

Justifier l'appellation « cycloaddition [4+2] ».



¹ Si on cherche à réaliser une réaction de Diels-Alder entre ces deux réactifs, on ne forme le cyclohexène que de façon minoritaire, la réaction compétitive de dimérisation du butadiène, plus rapide, conduit au produit majoritaire.

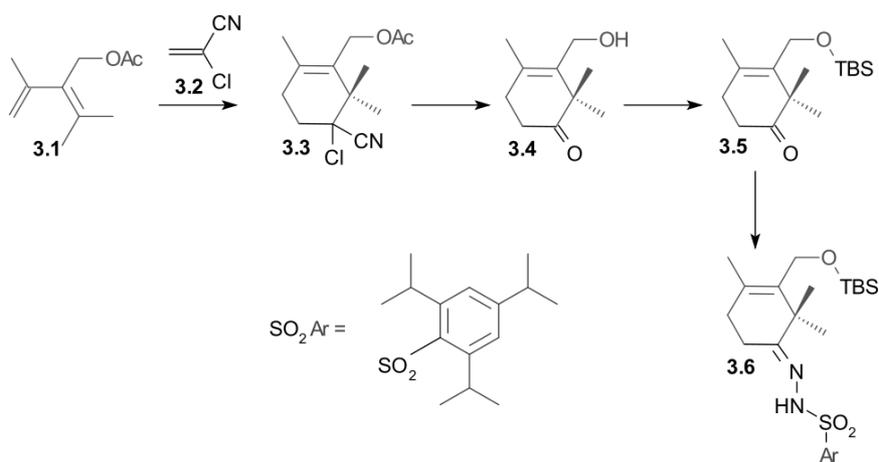


Représenter le produit formé avec les couples diène/dièneophile suivants. On pourra s'aider d'un schéma mécanistique pour identifier les liaisons formées et rompues.

- Le buta-1,3-diène avec lui-même,
- Le cyclopentadiène avec l'éthène,
- Le cyclopentadiène avec lui-même,
- Le 1,4-diméthoxybuta-1,3-diène et le buténedioate de diéthyle.



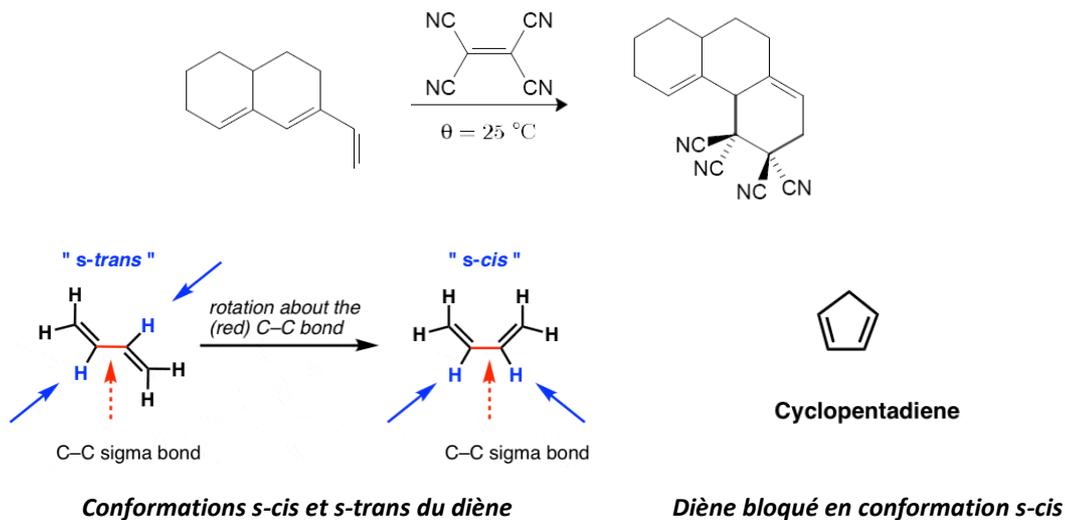
Identifier l'étape mettant en œuvre une réaction de Diels-Alder dans le schéma de synthèse suivant.



Conformation réactive

Des études comme celle menée sur le triène reproduit ci-dessous ont montré que la conformation réactive du diène est la conformation *s-cis*, bien que moins stable que la conformation *s-trans*. Le passage de la conformation *s-trans* à la conformation *s-cis* peut limiter la vitesse de la réaction de Diels-Alder.

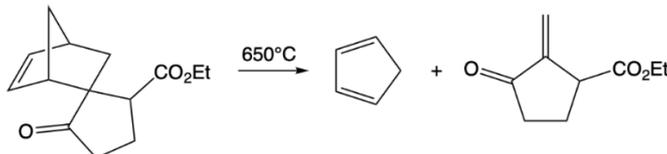
Par conséquent, **les diènes bloqués en conformation *s-cis* réagissent particulièrement vite.**



1.2. CARACTERISTIQUES THERMODYNAMIQUES

Sur le plan enthalpique, la réaction de Diels-Alder est **exothermique**.

Comme elle est également **renversible**, un chauffage fort permet de la réaliser en sens inverse (réaction nommée **rétro-Diels-Alder**).



Les grandeurs standard de réaction, à 298 K, pour la dimérisation du cyclopentadiène sont données ci-dessous. Justifier leurs signes.

Grandeurs standard de réaction à 298 K : $\Delta_r H^\circ = -77\text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ $\Delta_r S^\circ = -140\text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$



Le cyclopentadiène n'est pas commercialisé. Son utilisation dans une synthèse nécessite de le produire à partir de son dimère, par chauffage dans un montage de distillation fractionnée.

Justifier cette pratique.

Calculer la température d'inversion de la réaction. Commenter.

Données : Température d'ébullition sous 1 bar : Cyclopentadiène : 41 °C Dimère : 150 °C

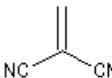
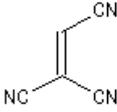
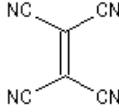
2 – Influence de la structure des réactifs sur la vitesse



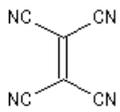
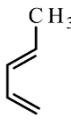
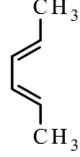
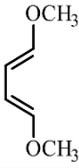
À partir des informations jusqu'ici rassemblées, tracer le profil énergétique de la réaction de Diels-Alder. Qualifier l'état de transition.

Des mesures de constante de vitesse ont été réalisées en faisant varier, pour un diène donné, la nature du diénophile, et de manière symétrique, pour un diénophile donné, celle du diène. Les valeurs des constantes de vitesse relatives et des données énergétiques sur les orbitales frontalières sont rassemblées ci-dessous.

Constantes de vitesse relatives de réactions entre le cyclopentadiène et des dérivés de l'éthène

Diène (HO à -9,1 eV)				
Diénophile				
Constante de vitesse relative : $k_r = k_i/k_1$	1	$5 \cdot 10^3$	$5 \cdot 10^5$	$4 \cdot 10^7$
BV diénophile	+ 0,1 eV	- 1,0 eV	- 1,8 eV	- 2,5 eV

Constantes de vitesse relatives de réactions entre le tétracyanoéthylène et des dérivés du buta-1,3-diène

Diénoophile (BV à -2,5 eV)				
Diène				
Constante de vitesse relative : $k_r = k_i/k_1$	1	$1 \cdot 10^2$	$2 \cdot 10^3$	$5 \cdot 10^4$
HO diène	-9,4 eV	-9,0 eV	-8,8 eV	-8,2 eV

Ces résultats expérimentaux permettent a priori d'exclure un contrôle stérique de la réaction *dans les séries étudiées* puisque les réactifs les plus encombrés réagissent plus vite. D'autre part, les réactifs n'étant pas particulièrement chargés, un contrôle de charge est peu probable. Par conséquent, le modèle orbitalaire semble le plus adapté pour modéliser cette réaction lorsqu'elle est réalisée sous contrôle cinétique².



Montrer que le modèle orbitalaire permet de rationaliser l'évolution de la constante de vitesse dans les études présentées. Justifier l'effet des groupements sur la vitesse de la réaction de Diels-Alder.

² Sur des durées de transformation longues, un contrôle thermodynamique peut se mettre en place puisque la réaction inverse « rétro Diels-Alder » est possible. Dans cette situation, le produit final majoritaire est l'espèce chimique la plus stable. Son identification ne peut être opérée par l'analyse des données orbitales puisque celles-ci sont utiles pour analyser l'approche des réactifs.



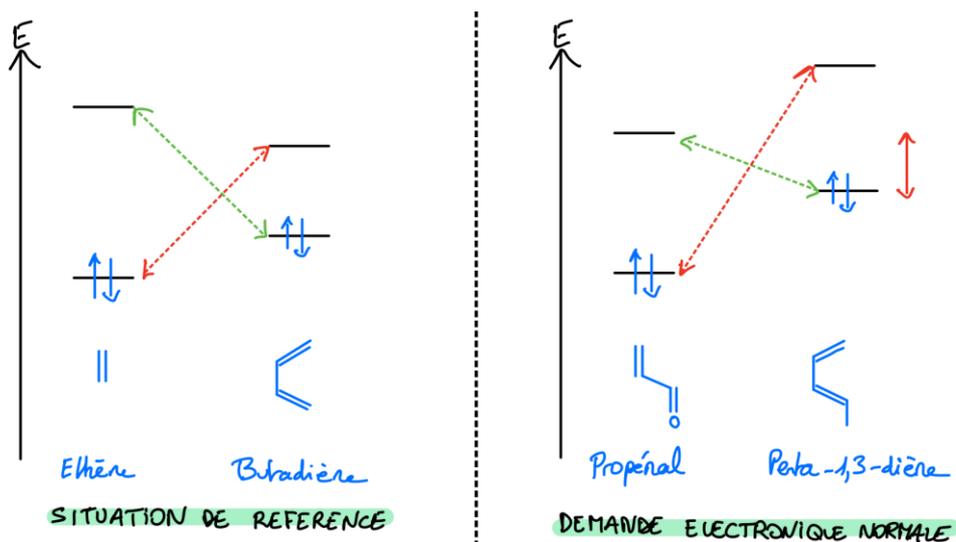
Règle d'Alder

En prenant comme référence le couple butadiène/éthène, une augmentation de la vitesse de réaction est constatée lorsque le diène est porteur de groupes électrodonneurs et que le diénophile est porteur de groupes électroattracteurs³.

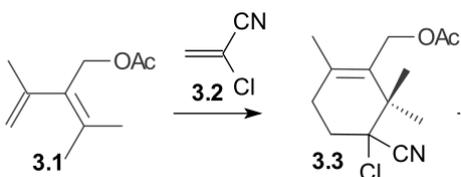
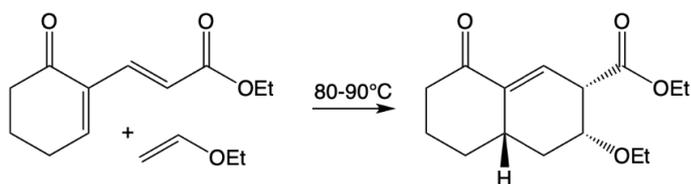
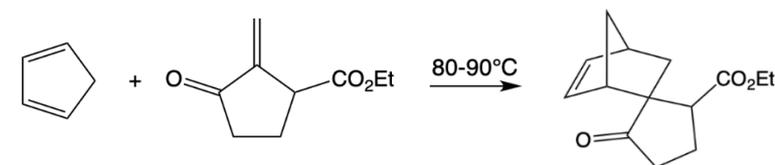
Ce résultat s'explique par l'influence des substituants sur le niveau d'énergie des OF :

- Un groupe électrodonneur tend à augmenter le niveau des OF,
- Un groupe électroattracteur tend à abaisser le niveau d'énergie des OF.

L'utilisation d'un groupe électrodonneur sur le diène et électroattracteur sur le diénophile permet de rapprocher deux des orbitales frontalières, et ainsi d'augmenter la constante de vitesse de la réaction.



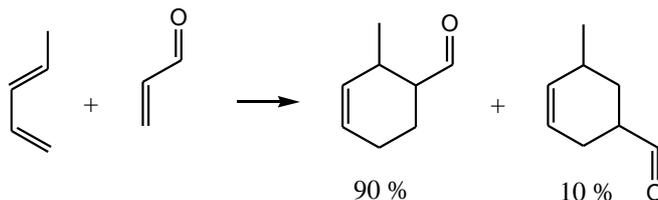
Identifier si la demande électronique est normale ou inverse.



³ Cette situation est qualifiée de « demande électronique normale ». Il est *a priori* possible d'enrichir le diénophile et d'appauvrir le diène (« demande électronique inverse »), mais ce choix est rarement utilisé par les organiciens.

3 – Régiosélectivité

Lorsque les deux réactifs sont dissymétriques, la réaction de Diels-Alder est régiosélective.



À partir des données orbitales suivantes (énergie des OF de type π et coefficients de la combinaison linéaire des OA), justifier la régiosélectivité observée. On cherchera, dans l'ordre, à identifier l'interaction HO-BV pertinente puis à identifier les sites les plus contributifs⁴ des OF pertinentes.

- Penta-1,3-diène :

	C1	C2	C3	C4	C(Me)	Energie
HO	-0,60	-0,31	0,45	0,53	-0,25	-9,0 eV
BV	0,59	-0,40	-0,31	0,61	-0,16	0,42 eV

- Acroléine :

	C3	C2	C1	O	Energie
HO	-0,58	-0,58	0,00	0,58	-11 eV
BV	-0,66	0,23	0,58	-0,43	-0,045 eV

⁴ Ce résultat permet de conclure que même si le mécanisme réactionnel est concerté, il n'en demeure pas moins que les formations de liaisons CC ne sont pas nécessairement synchrones : dans le complexe activé, la connexion entre les sites les plus contributifs est plus avancée que celle mettant en jeu les deux autres atomes.

4 – Aspects stéréochimiques

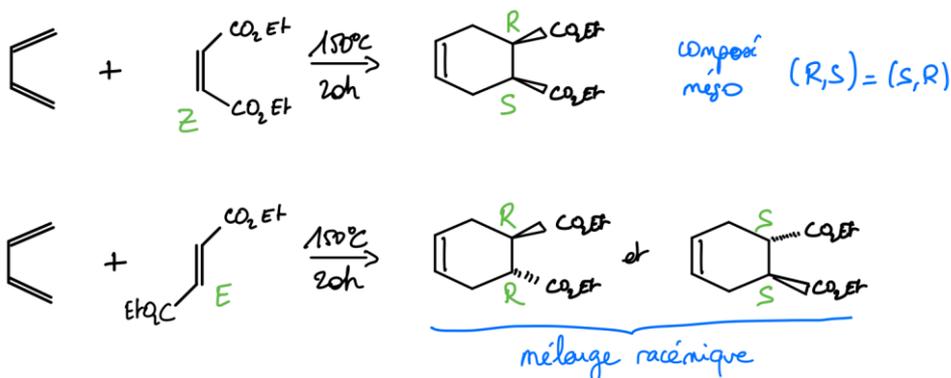
4.1. RESULTATS EXPERIMENTAUX

Des études ont porté sur la réalisation de réactions de Diels-Alder impliquant des réactifs dissymétriques et pouvant présenter plusieurs stéréoisomères de configuration dans le but de fournir des produits de réaction présentant plusieurs atomes de carbone asymétriques. L'objectif est d'étudier les éventuelles stéréosélectivités, voire stéréospécificité.

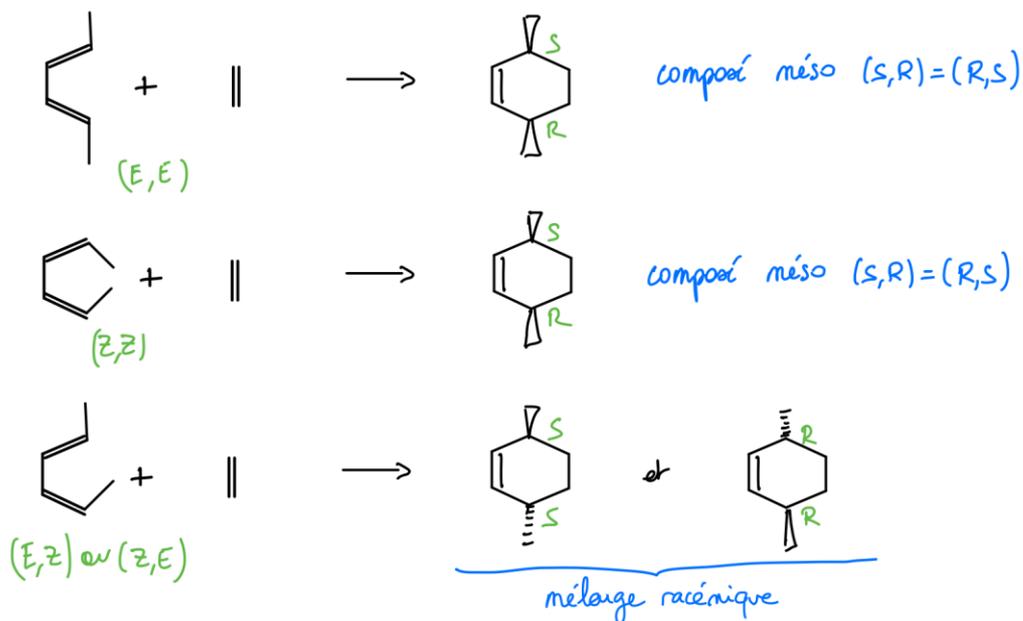


Qualifier sur le plan stéréochimique les transformations suivantes.

Cas d'un diénophile pouvant exister sous la forme de diastéréoisomères de configuration (Z) et (E).



Cas d'un diène pouvant exister sous la forme de diastéréoisomères de configuration (Z,Z), (E,E), (Z,E) ou (E,Z).



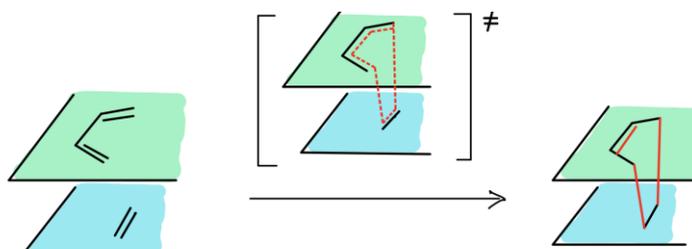
4.2. APPROCHE SUPRA-SUPRA

Pour rationaliser les résultats des études stéréochimiques, il a été proposé que la géométrie d'approche maximisant le recouvrement entre OF des réactifs soit l'approche dite « supra-supra ».



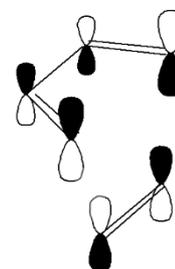
Approche supra-supra

L'approche supra-supra désigne une géométrie d'approche dans laquelle les parties localement planes du diène et du diénophile sont inscrites des deux plans parallèles.



La densité de probabilité angulaire des orbitales p est maximale sur l'axe de révolution. L'approche supra-supra permet dès lors de maximiser le recouvrement entre les orbitales frontalières.

La représentation de l'interaction HO_{diène} / BV_{diénophile} montre un recouvrement quasi-axial en phase, entre les atomes de carbone aux extrémités du diène et ceux de la liaison double du diénophile. Ceci permet de justifier la formation de liaisons simples entre ces atomes.



Représenter l'interaction frontalière entre la HO (type π) du penta-1,3-diène et la BV (type π) de l'acroléine lors d'une approche supra-supra.

Expressions des OF

- HO du penta-1,3-diène :

$$\varphi = -0,60 \cdot 2p_z(C_1) - 0,31 \cdot 2p_z(C_2) + 0,45 \cdot 2p_z(C_3) + 0,53 \cdot 2p_z(C_4) - 0,25 \cdot 2p_z(Me)$$

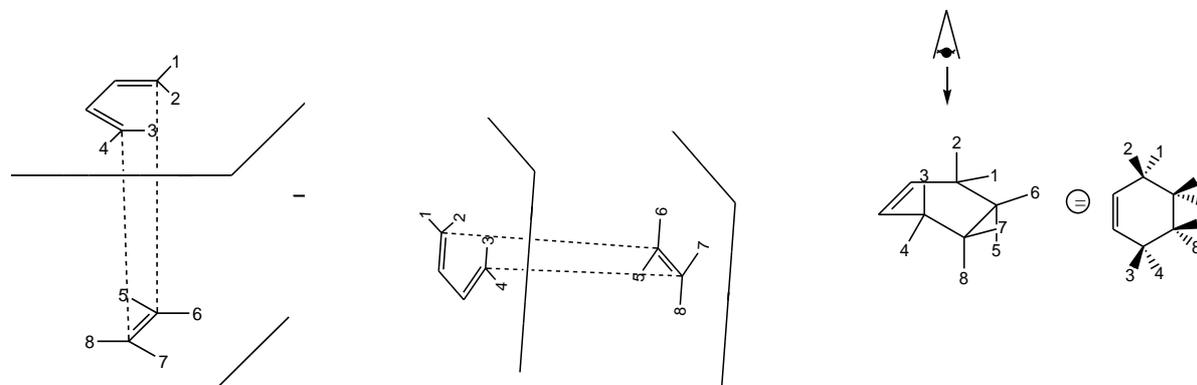
- BV de l'acroléine :

$$\varphi' = -0,66 \cdot 2p_z(C_3) + 0,23 \cdot 2p_z(C_2) + 0,58 \cdot 2p_z(C_1) - 0,43 \cdot 2p_z(O)$$

4.3. REPRESENTATION DES STEREOISOMERES FORMES

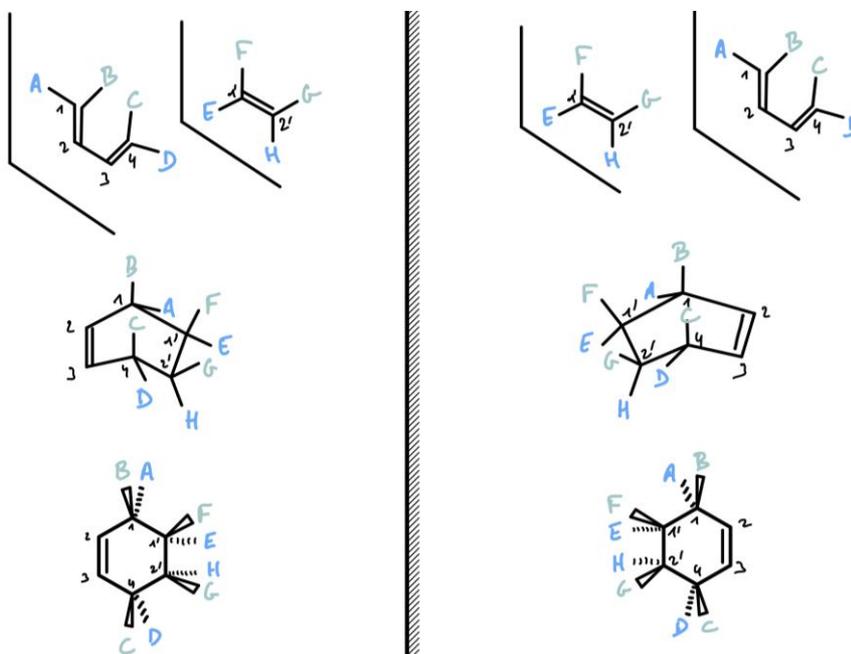
L'approche supra-supra assure la stéréospécificité⁵ de la réaction de Diels-Alder en figeant dans l'espace les positions relatives des atomes ou groupes d'atomes lors de l'approche des réactifs. Elle limite par conséquent le nombre de stéréoisomères formés et assure une stéréosélectivité.

La représentation des stéréoisomères formés nécessite de représenter l'approche des réactifs selon deux plans parallèles, puis de figer leurs positions.



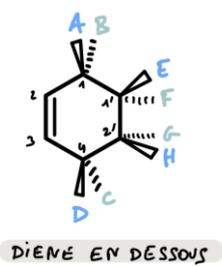
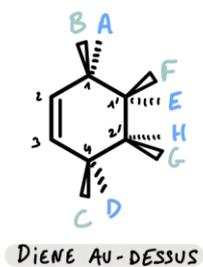
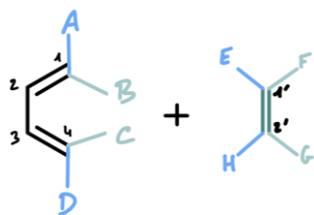
Lorsque les deux faces du diène et du diénophile sont d'encombrement comparable, la réaction forme de manière équiprobable deux stéréoisomères. En effet, les approches diène au-dessus/diénophile en-dessous et diénophile au-dessus/diène en-dessous sont dans ce cas équiprobables.

- Si aucun des deux réactifs n'est chiral, alors les deux stéréoisomères formés sont énantiomères et obtenus en même quantité : le mélange final est racémique et la réaction non stéréosélective.
- Si un des deux réactifs est chiral, alors les deux stéréoisomères formés sont diastéréoisomères.

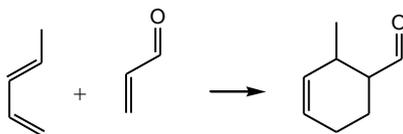


⁵ Cette propriété suppose que le couple de réactifs permette d'illustrer cette propriété (voir plus loin).

Un moyen mnémotechnique pour représenter les stéréoisomères formés lors d'une approche particulière :



Représenter les stéréoisomères formés lors de la réaction entre le pentadiène et l'acroléine.



4.4. REGLE DE L'ENDO

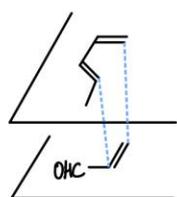
L'exemple précédent a permis de constater que la réaction de Diels-Alder mettant en jeu le penta-1,3-diène et l'acroléine conduit à deux couples d'énantiomères. On peut se demander si ces deux couples d'énantiomères sont obtenus dans les mêmes proportions.



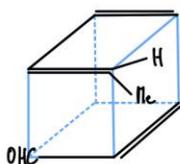
Règle de l'endo

Lors de l'approche supra-supra des réactifs, la position d'un substituant du diénophile peut être qualifiée d'*endo* ou d'*exo* selon qu'il est orienté vers la concavité du diène ou qu'il s'en éloigne.

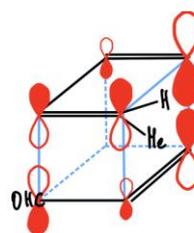
L'approche endo génère des interactions liantes supplémentaires entre les réactifs que l'on peut mettre en évidence sur les schémas ci-dessous (une approche avec le diène par le dessus a été représentée mais l'approche avec le diène en-dessous est *a priori* équiprobable).



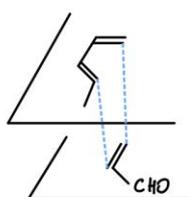
APPROCHE ENDO



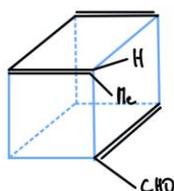
REPRESENTATION CUBE



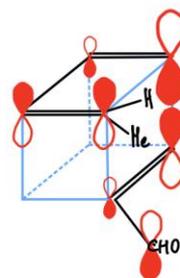
INTERACTIONS FRONTALIÈRES



APPROCHE EXO

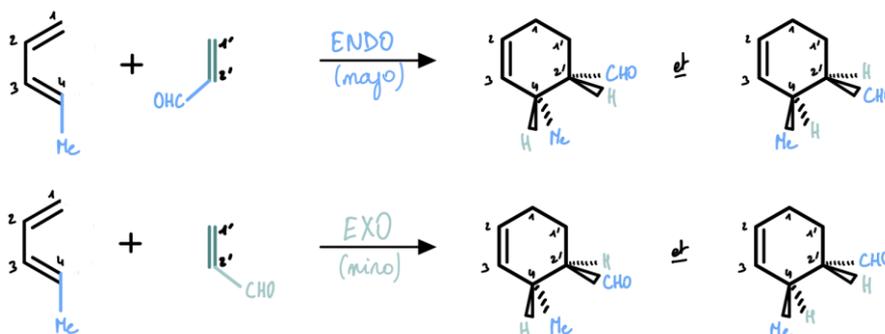


REPRESENTATION CUBE



INTERACTIONS FRONTALIÈRES

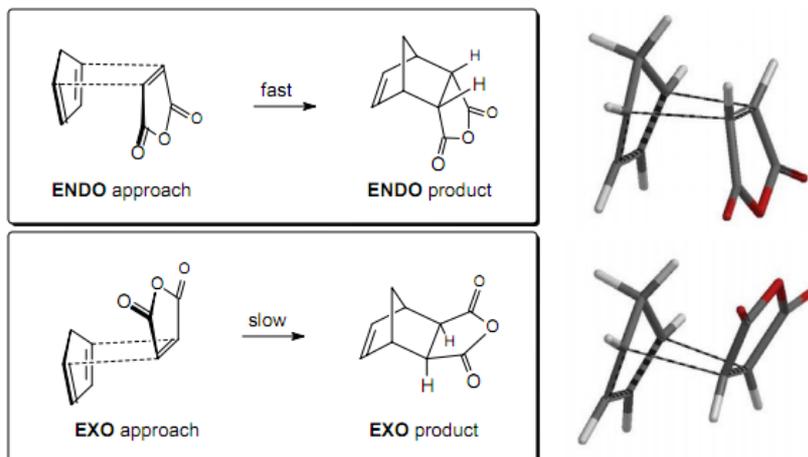
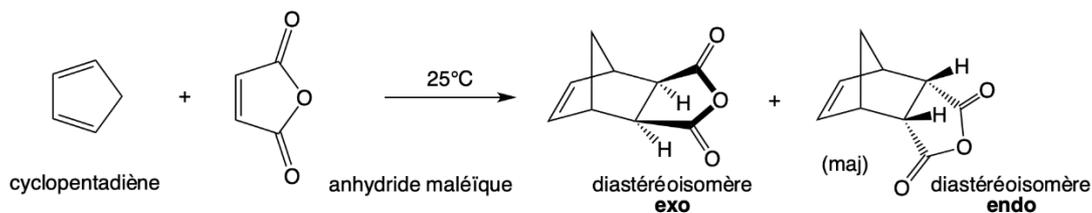
Sous contrôle cinétique frontalier, les produits de l'approche endo sont majoritaires car les interactions secondaires liantes accroissent la vitesse de formation des produits correspondants.



Cet effet, lorsqu'il est présent, rend la réaction de Diels-Alder diastéréosélective.

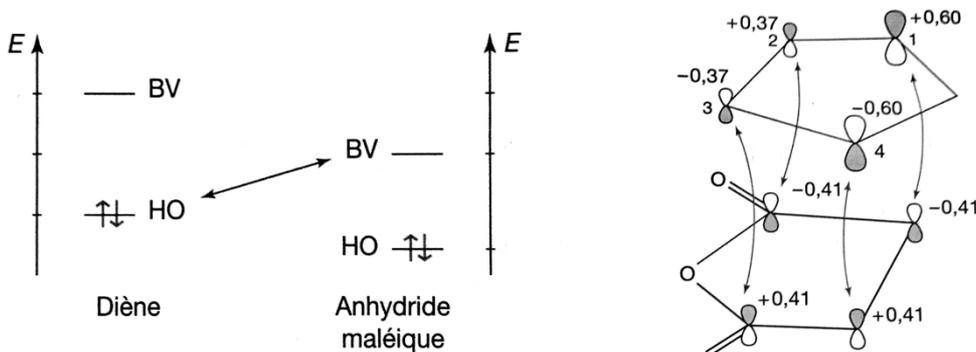
Dans cet exemple, deux couples d'énantiomères sont formés. Au sein de chaque couple, les proportions des deux énantiomères sont égales, mais les deux couples ne sont pas obtenus dans les mêmes proportions.

Cet effet est tout particulièrement prégnant dans le cas de diènes cycliques.



Le produit issu de l'approche endo est majoritaire aux temps courts, bien que cette approche soit plus contrainte sur le plan stérique. Ceci renforce à nouveau l'hypothèse d'un contrôle frontalier. Aux temps longs, un équilibre chimique peut s'établir puisque la réaction de Diels-Alder est renversible.

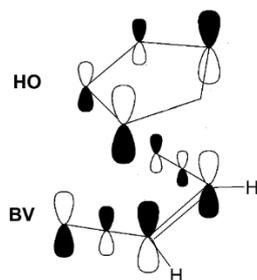
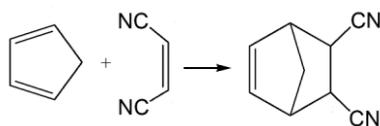
Sous contrôle thermodynamique, le produit issu de l'approche exo est alors majoritaire.



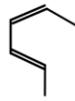
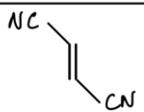
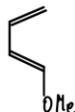
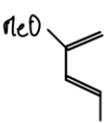


Représenter les stéréoisomères formés par réaction entre le cyclopentadiène et le butane-1,4-dinitrile (ou succinonitrile). Indiquer leurs relations de stéréoisométrie.

Identifier les stéréoisomères majoritaires et justifier leur formation préférentielle à l'aide des représentations des OF pertinentes ici (HO^{diène} et BV^{diénophile}).



Remarque : Comme toujours, le choix des exemples est crucial lorsque l'on souhaite illustrer les caractéristiques stéréochimiques de la réaction de Diels-Alder.

DIENE	DIENOPHILE	REGIOSEL.	STEREOSPEC.	REGUE ENDO
		✗	✗	✗
		✗	✓	✗
		✗	✓	✗
		✓	✗	✓
		✗	✗	✓
		✓	✗	✓

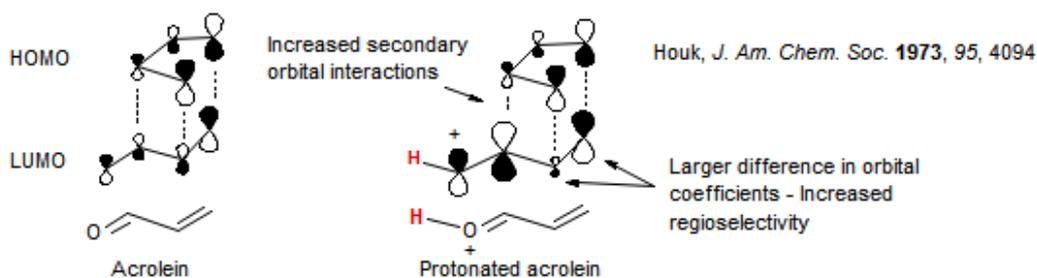
4 – Catalyse par les acides de Lewis

La formation de complexes entre un acide de Lewis et un des réactifs peut améliorer les sélectivités déjà évoquées.

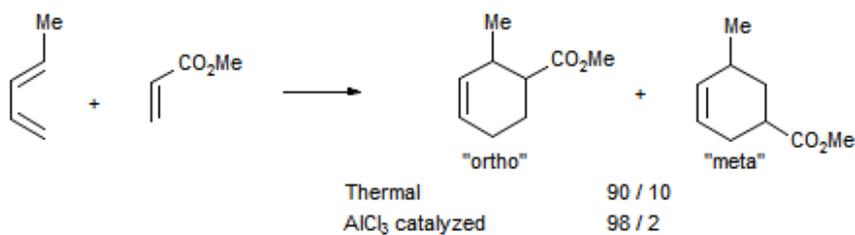
- Sur le plan cinétique, la complexation par un acide de Lewis modifie le niveau d'énergie des orbitales frontalières et influence par conséquent la cinétique de la réaction.
- Sur le plan de la régiosélectivité, la complexation modifie la répartition électronique au sein d'une entité et peut accentuer des différences entre les coefficients des OA contribuant à l'une des OM pertinentes. Par conséquent, cet effet est de nature à améliorer la régiosélectivité.
- Sur la plan stéréochimique, la complexation ne change a priori rien, sauf si le centre métallique de l'acide de Lewis est porteur de ligands chiraux. Cette induction asymétrique rend les complexes activés diastéréoisomères : leurs niveaux d'énergie sont alors nécessairement différents ce qui rend la formation de certains stéréoisomères plus rapide que d'autres.



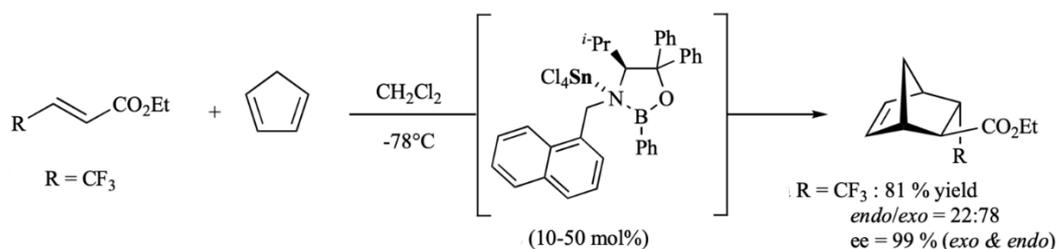
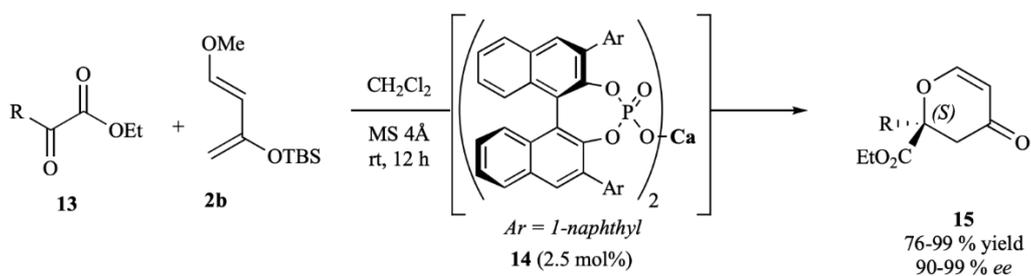
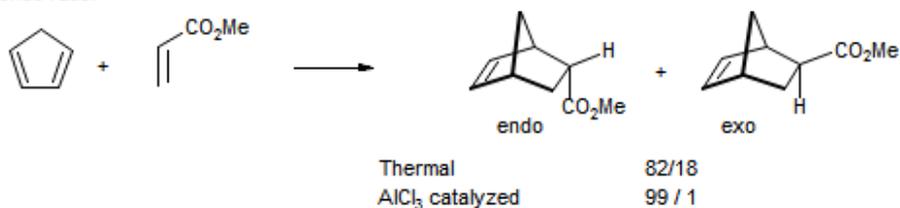
Analyser l'effet de l'utilisation d'acides de Lewis sur les réactions de Diels-Alder suivantes.



Regioselectivity:



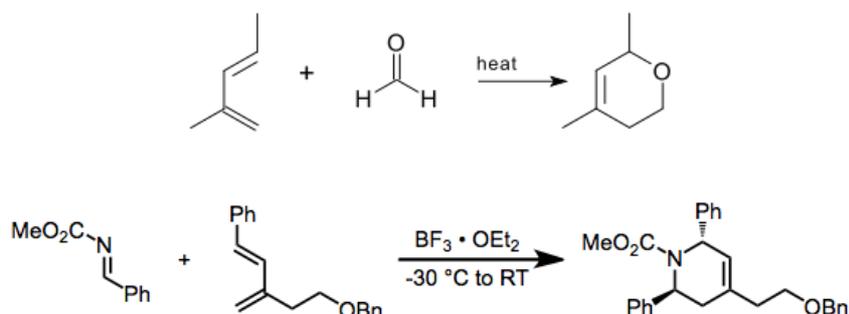
Exo-endo ratio:



5 – Quelques exemples connexes

5.1. HETERO DIELS-ALDER

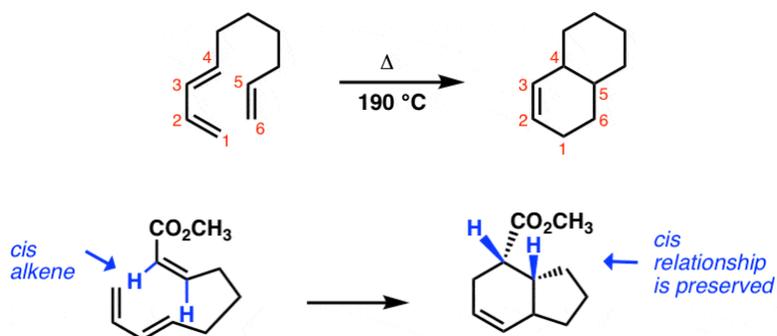
De nombreux exemples peuvent être trouvés dans la littérature concernant des cyclisations qui exploitent des réactifs insaturés dans lesquels un hétéroatome participe à une liaison multiple. Les réactions d'hétéro Diels-Alder permettent ainsi de former des hétérocycles.



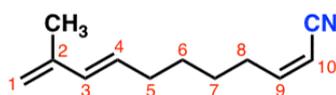
5.2. REACTION DE DIELS-ALDER INTRAMOLECULAIRE

En prépositionnant correctement les liaisons multiples sur la chaîne carbonée, il est possible de former simultanément plusieurs cycles par réaction de Diels-Alder intramoléculaire.

Dans ce cadre, les caractéristiques stéréochimiques de la réaction s'avèrent particulièrement utiles.

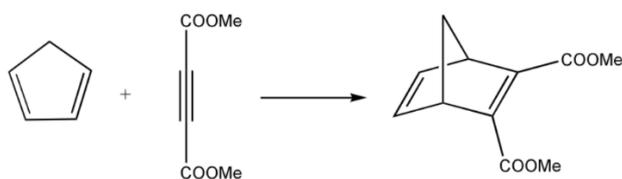


Représenter le produit obtenu à partir de l'espèce représentée ci-dessous.



5.3. UTILISATION D'ALCYNES

Par analogie avec les dérivés éthyléniques, les espèces présentant une triple liaison $C\equiv C$ peuvent jouer le rôle de diénophile dans une réaction de Diels-Alder.



Justifier que les réactions de Diels-Alder et de rétro-DA ne soient pas dans cet exemple opposées l'une de l'autre.

