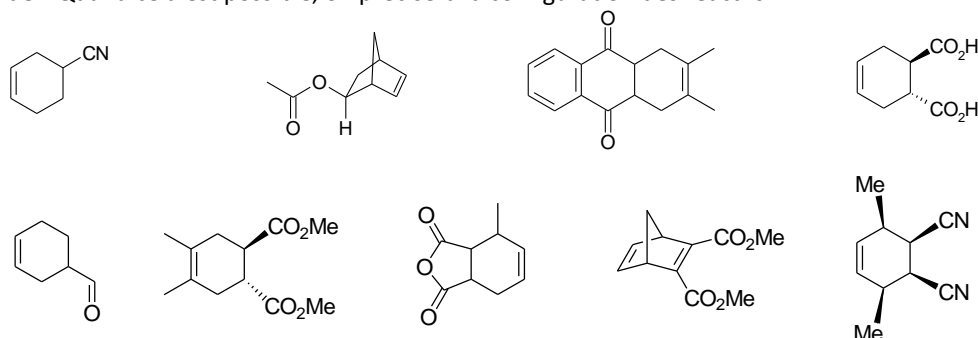




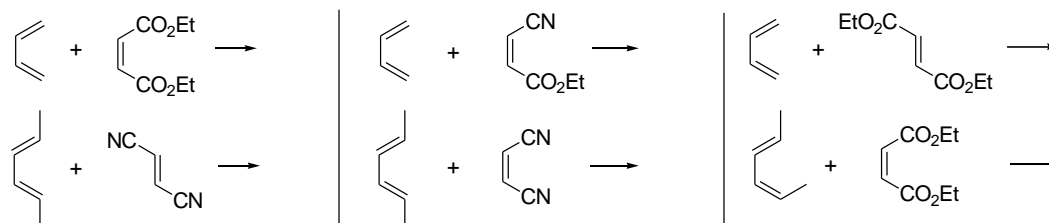
D5 – Réactions de Diels-Alder

1. Utilisation du bilan de la réaction de Diels-Alder (*)

1. Représenter les diènes et diénophiles qui permettent de synthétiser les espèces chimiques suivantes par réaction de Diels-Alder. Quand cela est possible, on précisera la configuration des réactifs.



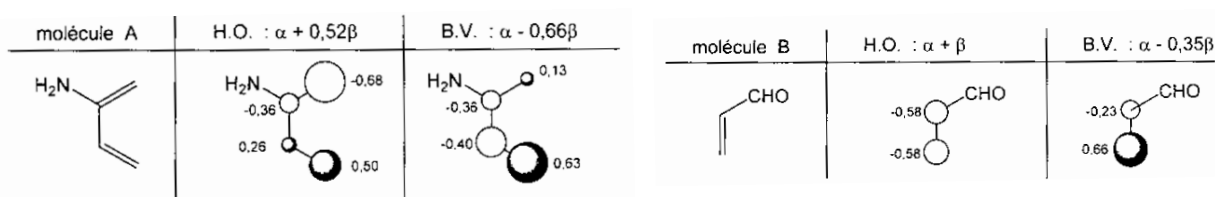
2. Prévoir l'ensemble des produits attendus respectant la stéréospécificité de la réaction de Diels-Alder.



3. Représenter les produits attendus par réaction de Diels-Alder entre les diènes et diénophiles suivants. Les stéréoisomères formés seront représentés.
- acrylonitrile ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CN}$) + isoprène (2-méthylbuta-1,3-diène) ;
 - acrylonitrile + cyclohexa-1,3-diene ;
 - cyclopentadiène + 3,3,3-trifluoropropyne ;
 - buta-1,3-diène + but-3-èn-2-one ;
 - 2 équivalents de buta-1,3-diène et un de parabenzoquinone (cyclohexan-1,4-dione).

2. Régiosélectivité (*)

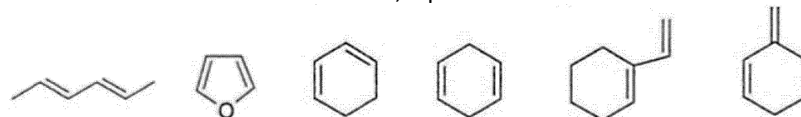
On a représenté ci-après les orbitales frontalières π vues de dessus de deux espèces chimiques A et B. Les constantes énergétiques α et β ont les valeurs suivantes : $\alpha = -11,3$ eV et $\beta = -2,5$ eV.



1. Identifier l'interaction HO-BV prépondérante. La réaction s'opère-t-elle à demande électronique normale ?
2. Représenter le régioisomère majoritaire.
3. Représenter l'interaction entre les orbitales frontalières impliquées pour une approche endo du groupe carbonyle avec le diène au-dessus.

3. Adéquation du diène pour une réaction de Diels-Alder (*)

Indiquer si les diènes représentés ci-dessous sont susceptibles de réagir avec l'anhydride maléique (anhydride issu de l'acide (Z)-butènedioïque) par réaction de Diels-Alder. Le cas échéant, représenter les stéréoisomères formés.



4. Règle d'Alder (*)

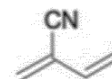
Soit les couples de réactifs diène/diénoophile représentés ci-dessous.



1. Justifier que ces couples de réactifs permettent une réaction de Diels-Alder facile.
2. La régiosélectivité observée pour ces deux exemples pouvait-elle être interprétée dans le modèle classique d'un contrôle de charges à l'aide de formules mésomères ?

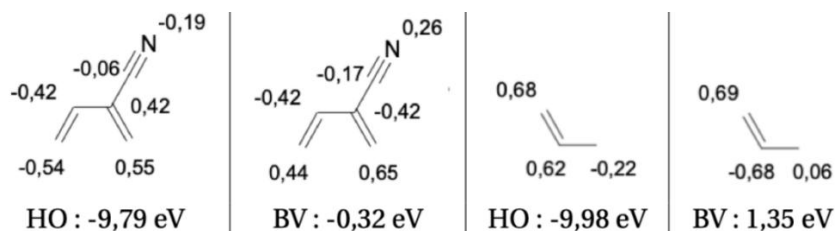
5. Réaction entre le propène et un nitrile (*)

Soit la réaction entre le propène et le 2-méthylidènebut-3-ènenitrile représenté ci-contre. Les énergies et les coefficients des orbitales frontalières appartenant au système π sont données ci-après.



1. Représenter les régioisomères pouvant être obtenus par réaction de Diels-Alder entre ces espèces chimiques.
2. Indiquer si le choix des réactifs suit la règle d'Alder.
3. Déterminer les orbitales frontalières pertinentes pour l'étude de la réaction dans le cas d'un contrôle frontalier. Donner une représentation de ces orbitales frontalières.
4. Identifier le régioisomère majoritaire sous contrôle frontalier. Dénombrer le nombre total de stéréoisomères de configuration pouvant exister pour le régioisomère majoritaire.
5. Représenter les stéréoisomères du régioisomère principal formés. Commenter le résultat.
6. Représenter les interactions frontalières principales et secondaire entre les orbitales frontalières retenues dans le cas d'une approche *endo* du groupe méthyle. La règle de l'*endo* s'applique-t-elle ici ? Justifier votre affirmation par la représentation des stéréoisomères de configuration formés par approche *endo* d'une part et par approche *exo* d'autre part.

Données orbitales (énergies et coefficients) relatives aux réactifs :

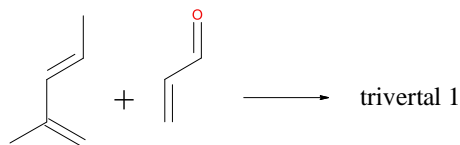


6. Synthèse du trivertal (*)

L'acroléine (prop-2-éнал) peut participer à des réactions de Diels-Alder ou d'hétéro Diels-Alder.

Réaction de Diels-Alder

Le trivertal 1 est le produit majoritaire de la réaction de Diels-Alder entre le 2-méthylpenta-1,3-diène et l'acroléine.



1. Représenter les régioisomères attendus.
2. La réaction étant supposée sous contrôle orbitalaire, déterminer la structure du trivertal 1.
3. Représenter les stéréoisomères formés du trivertal. Indiquer les proportions dans lesquelles ils sont formés. Représenter si elle possible une approche endo avec illustration des interactions frontalières en jeu.

Données : Coefficients et énergies des orbitales frontalières π des réactifs

Diène	C1	C2	C3	C4	C5	C6	
$E = -6,86 \text{ eV}$	0,50	0,40	-0,31	-0,65	-0,23	0,14	
$E = 7,05 \text{ eV}$	0,63	-0,34	-0,39	0,55	-0,16	0,10	

Acroléine	O1	C2	C3	C4	
$E = -8,79 \text{ eV}$	0,58	0,00	-0,58	-0,58	
$E = 6,14 \text{ eV}$	0,43	-0,58	-0,23	0,66	

Hétéro Diels-Alder

Des essais de réaction d'hétéro-Diels-Alder entre l'acroléine et le trivertal 1 ont échoué car, à la température de travail, l'acroléine tend à polymériser, ce qui entraîne une forte augmentation de viscosité du milieu réactionnel. Dès lors il est apparu nécessaire de trouver un précurseur de l'acroléine pour réaliser la réaction de Diels-Alder en évitant la polymérisation de l'acroléine. Le 1,3-dioxène présenté figure 11 en est un.



Figure 11 : 1,3-dioxène

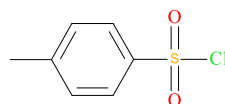


Figure 12 :
Chlorure de tosylo

La synthèse du 1,3-dioxène débute par une réaction entre le glycérol (ou propane-1,2,3-triol) et le méthanal en milieu acide. Deux acétals notés A_1 et A_2 sont obtenus. Le chlorure de tosylo (représenté figure 12) a une réactivité analogue à celle des chlorures d'acyle et convertit quantitativement les alcools en esters sulfoniques (tosylate ici). Par action du chlorure de tosylo, les espèces chimiques A_1 et A_2 sont transformées en tosylates séparables par recristallisation dans l'éther éthylique. Par action du tertiobutanolate de potassium (base conjuguée du 2-méthylpropan-2-ol) dans le DMSO, l'un des tosylates subit une réaction d'élimination pour conduire au 1,3-dioxène.

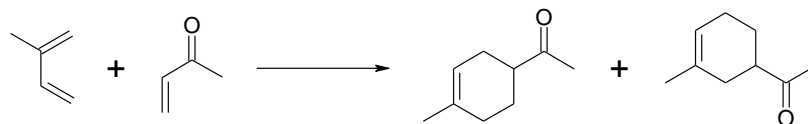
1. Identifier le rôle joué par l'acroléine et par le trivertal dans la réaction d'hétéro-Diels-Alder échouée. Représenter les régioisomères pouvant potentiellement être formés.
2. Représenter les structures des acétals A_1 et A_2 et proposer un mécanisme pour la formation de l'un d'eux.
3. Décrire l'opération de recristallisation et interpréter la possibilité de séparation des deux tosylates.
4. Représenter la structure du tosylate conduisant après élimination au 1,3-dioxène et écrire le mécanisme réactionnel de la formation du 1,3-dioxène.
5. Le 1,3-dioxène est un précurseur de l'acroléine car il subit une réaction de rétro Diels-Alder vers $130 \text{ }^\circ\text{C}$. Proposer un mécanisme réactionnel. Nommer le co-produit. Justifier la possibilité de rétro-Diels-Alder par chauffage.

7. Catalyse par un acide de Lewis (*)

De nombreux acides de Lewis sont utilisés en synthèse organique comme, par exemple, le trichlorure d'aluminium AlCl_3 .

1. Proposer un schéma de Lewis de AlCl_3 et justifier que ce composé est bien un acide de Lewis.

Du fait de cette propriété, le trichlorure d'aluminium peut se lier aux groupes caractéristiques carbonyle et carboxyle. On étudie ici la réaction du 2-méthylbuta-1,3-diène sur la but-3-énone, en absence ou en présence d'un catalyseur acide de Lewis (SnCl_4 ici). Les résultats expérimentaux sont les suivants :



Chauffage dans le toluène
à 120°C en tube scellé

71 %

29 %

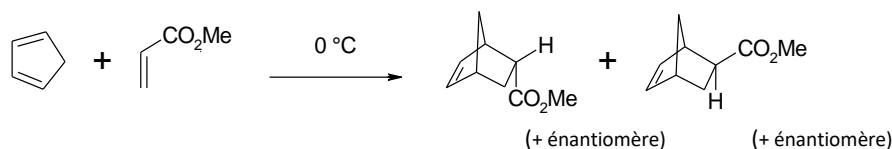
En présence d'une quantité
catalytique de SnCl_4 , $5\text{H}_2\text{O}$ à 0 °C

93 %

7 %

2. Analyser le rôle du chlorure d'étain sur cette transformation.

On étudie à présent la réaction du cyclopentadiène sur l'acrylate de méthyle. Les résultats sont les suivants :



Sans AlCl_3

88 %

12 %

Avec AlCl_3

96 %

4 %

3. Identifier le type de sélectivité qui a été amélioré par l'utilisation d' AlCl_3 .

4. Qualifier l'approche des réactifs pour chacun des produits obtenus.

5. Représenter les énantiomères non représentés ci-dessus.

On souhaite enfin justifier ces résultats dans le cadre de la théorie des orbitales frontalières. Pour simplifier l'étude, les catalyseurs sont tous modélisés par un cation métallique M^+ , les diénophiles sont modélisés par le prop-2-énal.

6. Justifier que le rôle catalytique des acides de Lewis à partir des données fournies.

7. Dans la première série d'expériences, justifier l'évolution des proportions obtenues des deux produits en absence du catalyseur et en présence du catalyseur.

8. Dans la deuxième série d'expériences, justifier l'évolution des proportions obtenues des stéréoisomères en absence du catalyseur et en présence du catalyseur.

Données relatives aux orbitales frontalières des molécules citées dans l'énoncé :

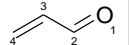
- 2-méthylbuta-1,3-diène :

	Énergie	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅
HO	-7,0 eV	0,65	0,37	-0,31	-0,55	-0,18
BV	6,8 eV	0,56	-0,36	-0,40	0,62	0,10

- Cyclopentadiène :

	Énergie	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅
HO	-6,7 eV	0,60	0,37	-0,37	-0,60	0
BV	6,9 eV	0,60	-0,32	-0,32	0,60	-0,29

- Acroléine :

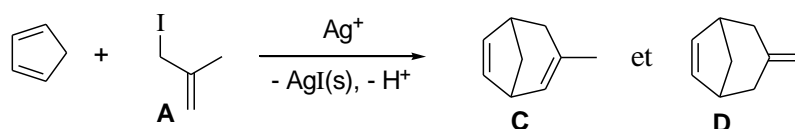
	Énergie	O ₁	C ₂	C ₃	C ₄
HO	-8,8 eV	0,58	0,00	-0,58	-0,58
BV	6,1 eV	0,43	-0,58	-0,23	0,66

- Acroléine liée au cation métallique :

	Énergie	O ₁	C ₂	C ₃	C ₄
HO	-10 eV	0,35	-0,32	-0,69	-0,55
BV	3,1 eV	0,25	-0,67	-0,10	0,69

8. Cycloaddition mettant en jeu un cation allylique (**)


Le traitement du cyclopenta-1,3-diène par le composé **A**, en présence d'ions argent, conduit à un mélange où coexistent **C** (40 %) et **D** (16 %).



1. La réaction débute par la formation d'un carbocation **B** présentant une délocalisation électronique. Donner la structure de cet ion et justifier le rôle joué par l'ion argent pour sa formation.
2. On néglige l'influence du groupe méthyle sur l'énergie et la forme des OM du carbocation. Le carbocation est par conséquent modélisé par le cation allyle dont les OM sont fournies à la fin de l'exercice. Justifier la symétrie des coefficients de la combinaison d'OA p dans les OM du cation allyle.
3. En utilisant les données orbitales, expliquer comment le cyclopentadiène peut réagir avec **B** pour donner, par une réaction élémentaire, un nouveau carbocation **E**. En déduire le mode de formation de **C** et **D**.
4. Si on remplace le cyclopentadiène par l'éthène, aucune cyclisation ne se produit. Expliquer.

Données relatives aux orbitales frontalières (de symétrie π) du cyclopentadiène et du cation allyle ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2^+$)

$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2^+$	Énergie	C ₁	C ₂	C ₃
HO	-4,6 eV	0,50	0,71	0,50
BV	2,6 eV	0,71	0	-0,71

	Énergie	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅
HO	-6,7 eV	0,60	0,37	-0,37	-0,60	0
BV	6,9 eV	0,60	-0,32	-0,32	0,60	-0,29

9. Addition 1,3-dipolaire (**)

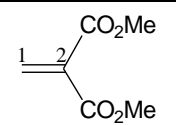
1. Donner une représentation dans le modèle de Lewis du phénylazoture $\text{Ph}-\text{N}_3$ (entité qualifiée de 1,3-dipôle).
2. Par analogie avec le schéma mécanistique écrit pour la réaction de Diels-Alder, montrer que deux espèces présentant un cycle à 5 atomes peuvent être formées à partir du phénylazoture et du 1,1-dicarbométhoxyéthène.
3. Analyser les données orbitales pour justifier la cyclisation. Identifier le régioisomère majoritaire.

Données

OF du phénylazoture : (numérotation des atomes : Ph-¹N-²N-³N)

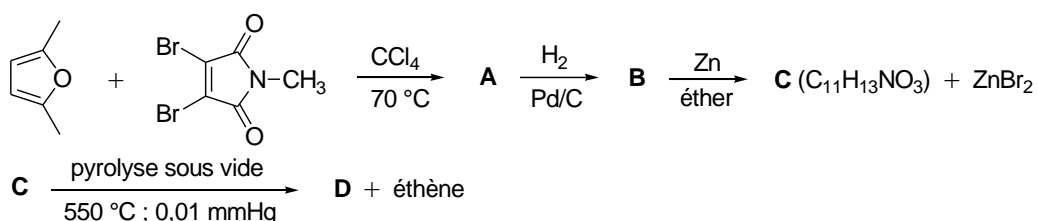
énergie de l'OM	N ₁	N ₂	N ₃
$E = -6,3 \text{ eV}$	-0,58	-0,04	0,63
$E = 5,8 \text{ eV}$	0,27	-0,59	0,47

OF du 1,1-dicarbométhoxyéthène :

énergie de l'OM	C ₁	C ₂	
$E = -8,8 \text{ eV}$	0,52	0,50	
$E = 4,2 \text{ eV}$	0,69	-0,23	

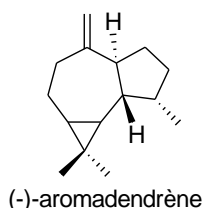
10. Étude d'une séquence de transformations (**)

Indiquer la structure plane des espèces chimiques formées au cours de la séquence de transformations suivante. Conclure quant au rôle des substituants brome.

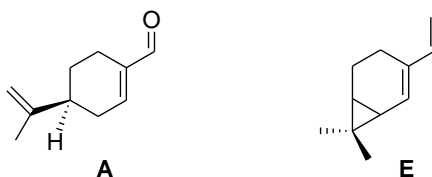


11. Étapes de la synthèse de l'aromadendrène (**)

L'aromadendrène est un hydrocarbure sesquiterpénique dont G. Büchi et ses collaborateurs ont proposé la synthèse. Nous nous intéressons à l'élaboration d'un précurseur de cette espèce chimique.

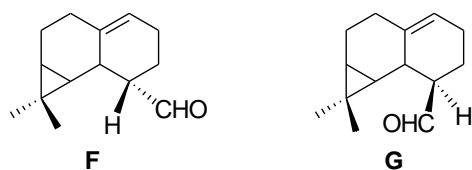


1. L'énantiomère lévogyre de l'aldéhyde **A** est traité par le bromure d'hydrogène dans l'acide acétique à 0 °C. L'espèce chimique **B** obtenue conduit ensuite à l'anion **C** par action du *tert*-butanolate de potassium. Cet anion est le seul que l'on puisse former dans cette molécule, du fait de sa structure particulière. Représenter les espèces chimiques **B** et **C**. Justifier la régiosélectivité des transformations.



2. L'anion **C** se cyclise spontanément pour conduire à l'espèce **D**. Justifier la formation de l'espèce **D** par l'écriture d'un mécanisme réactionnel et donner une représentation tridimensionnelle de l'espèce **D**.

- L'espèce **D** est transformée en espèce **E** représentée plus haut. Proposer une séquence de transformations permettant la préparation de l'espèce **E**.
- Par traitement au moyen d'un réactif **Y** à 100 °C dans le toluène, l'espèce **E** est transformée pour conduire à un mélange des espèces **F** et **G** représentées ci-dessous. Le mélange est constitué à 75 % de **F** et à 25 % de **G**.



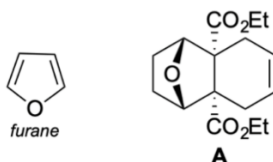
Indiquer la structure de l'espèce **Y**. Nommer la réaction mise en œuvre. Justifier la prédominance de l'espèce **F**.

- L'espèce **F** est traitée par le tétrahydruoborate de sodium NaBH_4 . L'espèce **H** isolée après hydrolyse est ensuite traitée par le chlorure de méthanesulfonyle en présence de pyridine, pour conduire à l'espèce **I**.

L'action du tétrahydrualuminate de lithium LiAlH_4 sur l'espèce **I** conduit, après hydrolyse de l'excès d'hydrure à l'espèce **J** de formule $\text{C}_{14}\text{H}_{22}$, dont le spectre de RMN présente un doublet d'intégration 3H vers $\delta = 1$ ppm. Représenter les espèces **H**, **I** et **J**. Justifier la formation de **J**.

12. Synthèse de la cantharidine (**)

La cantharidine entre dans la composition de certains topiques cutanés en dermatologie. On se propose d'étudier quelques étapes de la synthèse proposée par Stork en 1951.



- Proposer une suite de transformations, dont deux faisant appel à la réaction de Diels-Alder, permettant de préparer l'espèce chimique **A** à partir du furane.
- Dénombrer les centres stéréogènes de l'espèce **A**. Dénombrer le nombre total de stéréoisomères possibles pour cette structure et le nombre d'entre eux effectivement formés par la séquence de transformations précédentes.
- Indiquer le caractère chiral ou non de l'espèce **A**.

Un excès de tétrahydroaluminat de lithium LiAlH_4 est mis à réagir sur l'espèce **A**. Une hydrolyse en milieu acide est ensuite réalisée.

- Représenter la formule de l'espèce **B** formée.

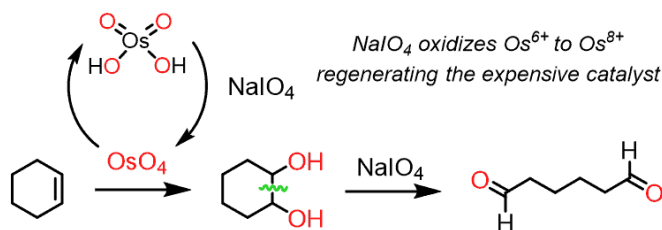
L'espèce **B** est traitée par le chlorure de l'acide paratoluènesulfonique noté TsCl en présence de pyridine, puis l'espèce **C** formée subit une réduction pour conduire à l'espèce **D**.

- Par analogie avec la réaction d'un alcool sur un chlorure d'acyle, proposer un mécanisme pour l'obtention de **C** à partir de **B**. Représenter l'espèce **C**.
- Représenter la formule de l'espèce **D** en considérant une réduction par l'ion hydrure.
- Indiquer si le but-2-yne aurait pu être utilisé en premier lieu.

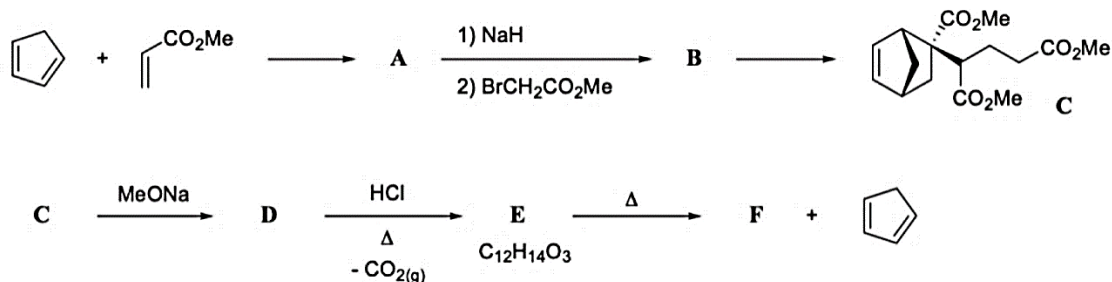
L'espèce **D** est transformée par une oxydation de Lemieux-Johnson (voir page suivante) pour conduire à l'espèce **E**.

- Donner la formule de l'espèce **E**.

Donnée : La séquence de Lemieux-Johnson est décrite ci-dessous :



13. Étude d'une synthèse (***)



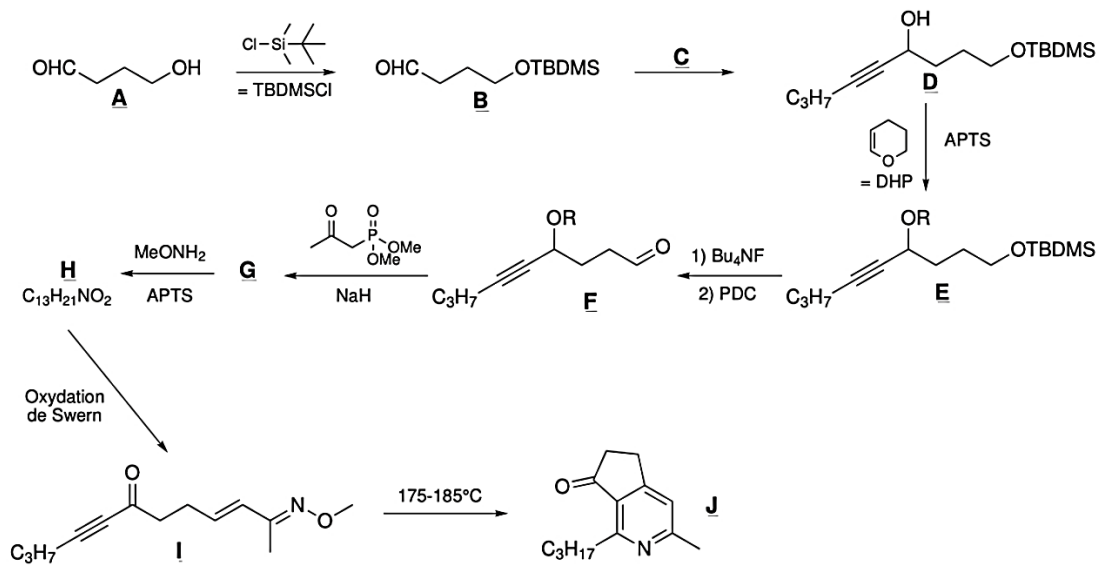
1. Représenter la structure de l'espèce **A**. Indiquer le mécanisme réactionnel de sa formation. Représenter le(les) stéréoisomères majoritaires formés sous contrôle cinétique.
2. Représenter la structure plane de **B**. Discuter du déroulement stéréochimique de cette étape en analysant la stéréochimie fournie pour l'espèce **C**.
3. Proposer des conditions opératoires pour la transformation **B** → **C**.
4. Proposer une structure pour l'espèce **D** de formule brute $C_{15}H_{18}O_5$ et le mécanisme réactionnel de sa formation.

D subit une hydrolyse d'ester pour conduire à l'espèce **D'** qui est décarboxylé pour mener à l'espèce **E**. La décarboxylation transforme un acide carboxylique en alpha d'un groupe carbonyle en dioxyde de carbone CO_2 tandis que le carbonyle évolue en énol qui évolue *in fine* vers une espèce carbonylée.

5. Proposer une structure pour **D'** et un mécanisme réactionnel à 6 centres pour la décarboxylation et préciser la structure de l'espèce **E**.
6. Nommer la réaction qui conduit à l'espèce **F**. Proposer un mécanisme réactionnel. Analyser le rôle joué par le cyclopentadiène dans cette synthèse.

14. Synthèse de la Rubrolone Aglycon (***)

On propose d'étudier le début de la synthèse totale de la Rubrolone Aglycon présentée ci-dessous.



- Proposer un mécanisme réactionnel pour la transformation **A** → **B**.
- Quelle est la structure du réactif **C**. Rappeler comment le préparer. Identifier le rôle de l'étape **A** → **B**.
- Écrire un mécanisme réactionnel expliquant le mode d'action du DHP lors de la transformation de **D** → **E**.
- Identifier les rôles joués par les ions constitutifs du fluorure de tétrabutylammonium Bu₄NF. Identifier le rôle du PDC.
- La méthode mise en œuvre pour la transformation **F** → **G** n'est pas au programme. Une méthode alternative aurait consisté à réaliser une aldolisation croisée dirigée entre l'aldéhyde **F** et la propanone, suivie d'une crotonisation. En déduire la structure de l'espèce **G**. Écrire les mécanismes réactionnels de ces deux réactions.
- Donner la structure de l'espèce **H** sachant qu'elle appartient à la famille de fonction imine (présence d'une liaison double C=N) et que le seul coproduit est l'eau. Écrire le mécanisme réactionnel dans le cas d'une catalyse acide.
- Pour mener l'oxydation de Swern, il faut déprotéger l'alcool qui a été protégé par le DHP. Proposer des conditions opératoires pour mener la déprotection. Représenter le co-produit formé.
- Proposer un mécanisme réactionnel pour l'étape **I** → **J**. On pourra faire intervenir une catalyse acide.