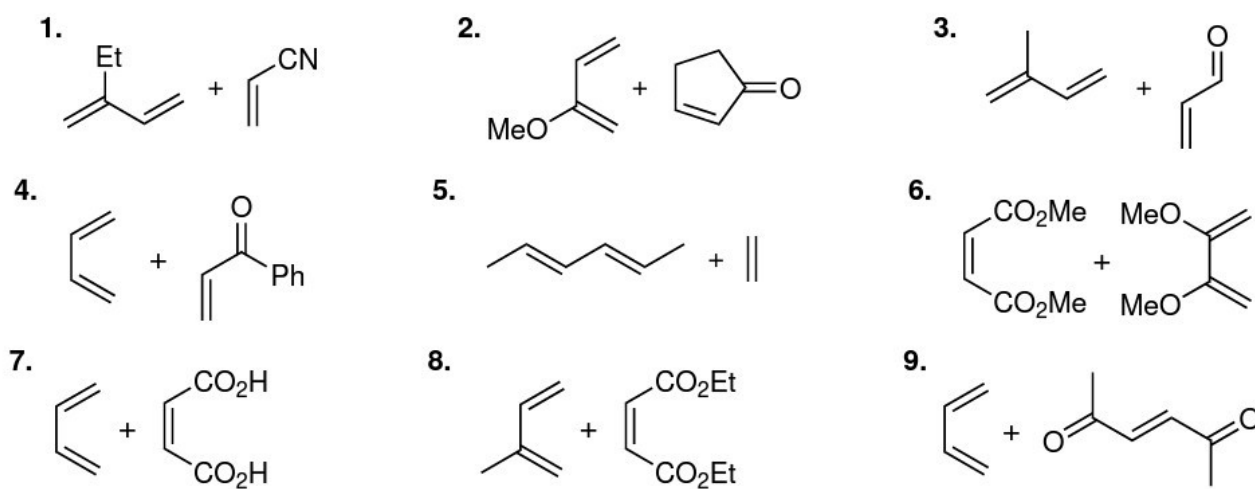


TD Transformation de la matière en chimie organique : Créations de liaisons C–C

I. Applications Directes Du Cours

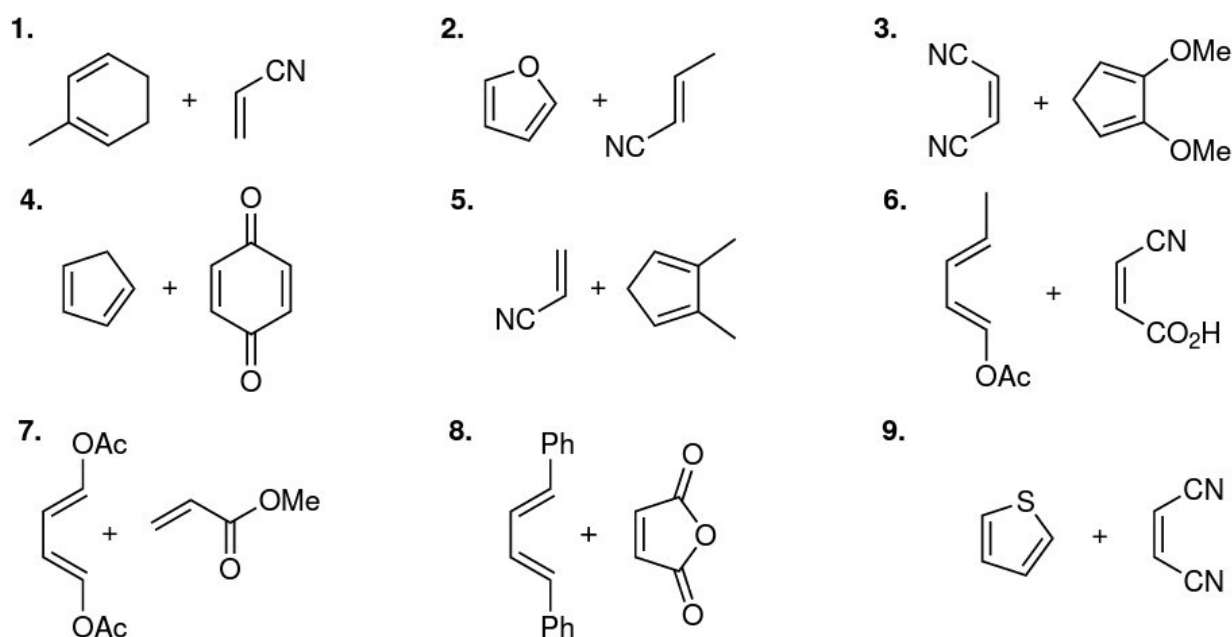
Ex 1.

Pour chacun des couples de réactifs suivants, donner le (les) produit(s) de la réaction de Diels-Alder en précisant la stéréochimie. Préciser, le cas échéant, si plusieurs régioisomères sont formés sans chercher à identifier le majoritaire.



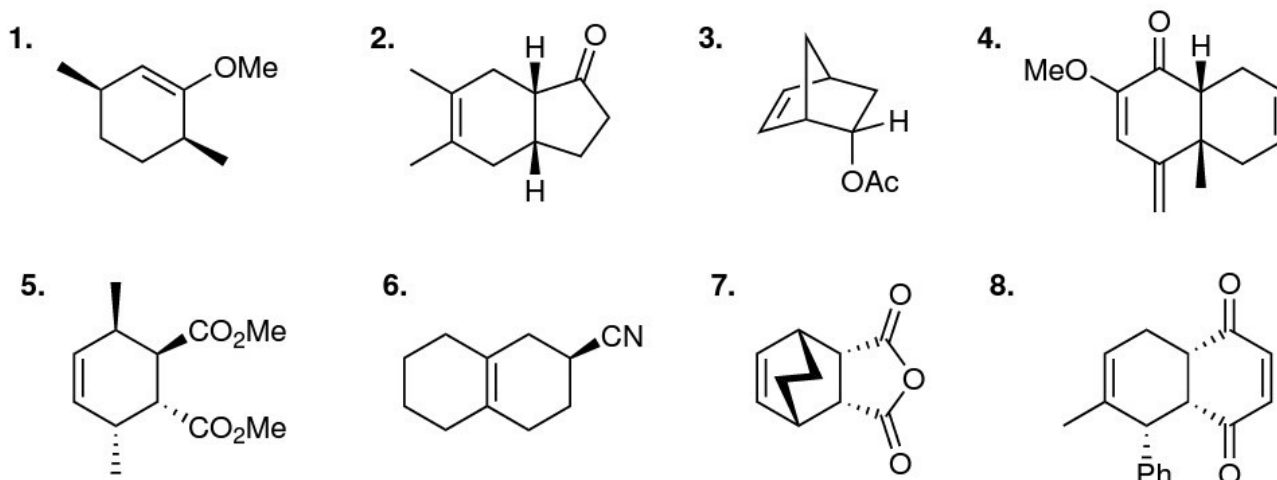
Ex 2.

Pour chacun des couples de réactifs suivants, donner le produit de la réaction de Diels-Alder issu de l'approche endo en précisant la stéréochimie. Préciser, le cas échéant, si plusieurs régioisomères sont formés sans chercher à identifier le majoritaire.

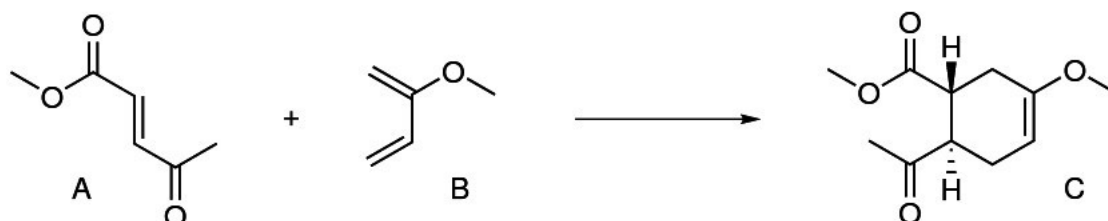


Ex 3.

Proposer des structures pour les diènes et les diénophiles pouvant conduire aux composés suivants, sous la forme d'un mélange racémique, par réaction de Diels-Alder.

**Ex 4.**

On considère la réaction de Diels-Alder suivante entre les composés A et B pour conduire à la molécule cyclique C.



- Combien C comporte-t-il d'atomes de carbone asymétriques ? En déduire le nombre de stéréoisomères qu'il présente. Peuvent-ils tous être obtenus par la réaction de Diels-Alder entre A et B ?
- Quel(s) autre(s) régioisomère(s) de C peut-on obtenir lors de la réaction entre A et B ?

Les tableaux 1 et 2 donnent des informations sur les OM des systèmes π des deux molécules A et B, obtenues selon la modélisation de Hückel par combinaison linéaire des OA 2p : énergie des niveaux électroniques et coefficients des combinaisons linéaires. On précise que dans le modèle de Hückel, les énergies des niveaux électroniques sont exprimées en fonction de deux paramètres notés α et β , tous deux négatifs. Le nombre d'électrons π est indiqué sur chaque tableau.

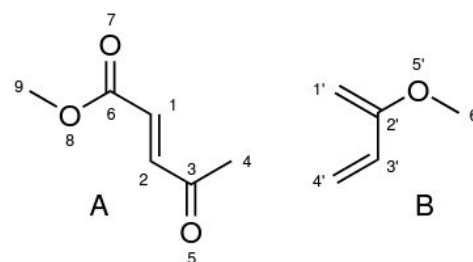


Tableau 1 : OM π de A : système π à 12 électrons

OM	Ψ_1	Ψ_2	Ψ_3	Ψ_4
Énergie	$\alpha + 2,77\beta$	$\alpha + 2,41\beta$	$\alpha + 1,93\beta$	$\alpha + 1,57\beta$
Atome n°1	0,144	0,110	-0,317	0,159
Atome n°2	0,068	0,235	-0,175	0,317
Atome n°3	0,043	0,457	-0,021	0,337
Atome n°4	0,039	0,776	0,223	-0,546
Atome n°5	0,024	0,324	-0,023	0,594
Atome n°6	0,332	0,031	-0,437	-0,067
Atome n°7	0,188	0,022	-0,469	-0,118
Atome n°8	0,734	-0,072	-0,075	-0,183
Atome n°9	0,535	-0,097	0,634	0,237

OM	Ψ_5	Ψ_6	Ψ_7	Ψ_8	Ψ_9
Énergie	$\alpha + 1,32\beta$	$\alpha + \beta$	$\alpha - 0,09\beta$	$\alpha - 1,13\beta$	$\alpha - 1,78\beta$
Atome n°1	-0,186	-0,500	0,444	-0,254	0,543
Atome n°2	-0,083	-0,500	-0,427	-0,288	-0,535
Atome n°3	0,077	0,000	-0,405	0,578	0,413
Atome n°4	-0,079	0,000	0,135	-0,130	-0,076
Atome n°5	0,240	0,500	0,370	-0,272	-0,148
Atome n°6	-0,163	0,000	0,386	0,574	-0,433
Atome n°7	-0,509	0,500	-0,353	-0,270	0,155
Atome n°8	0,599	0,000	-0,159	-0,152	0,094
Atome n°9	-0,494	0,000	0,042	0,027	-0,014

Tableau 2 : OM π de B : système π à 8 électrons

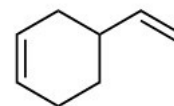
OM	Ψ'_1	Ψ'_2	Ψ'_3	Ψ'_4	Ψ'_5	Ψ'_6
Énergie	$\alpha + 2,75\beta$	$\alpha + 1,80\beta$	$\alpha + 1,24\beta$	$\alpha + 0,54\beta$	$\alpha - 0,65\beta$	$\alpha - 1,69\beta$
Atome n°1'	0,111	- 0,245	0,187	- 0,672	0,550	0,373
Atome n°2'	0,305	- 0,443	0,232	- 0,366	- 0,359	- 0,628
Atome n°3'	0,128	- 0,354	0,531	0,283	- 0,407	0,575
Atome n°4'	0,047	- 0,196	0,428	0,520	0,624	- 0,341
Atome n°5'	0,749	- 0,250	- 0,537	0,236	0,113	0,140
Atome n°6'	0,562	0,719	0,397	- 0,091	- 0,024	- 0,021

3. Identifier l'interaction prépondérante entre les orbitales frontalières. La réaction suit-elle la règle d'Alder?
4. Déterminer le régioisomère majoritaire par réaction entre A et B sous contrôle orbitalaire.

Ex 5.

Lors de réaction entre le buta-1,3-diène et l'éthène, on constate qu'il se forme majoritairement le 4-vinylcyclohexène A ci-contre.

A



1. Écrire le mécanisme expliquant la formation de A.
2. À l'aide des données sur les orbitales frontalières, expliquer la formation de A.
3. Expliquer pourquoi la réaction de formation de A est plus rapide que celle du cyclohexène.

Données : Éthène :

Orbitale et énergie	HO : -10,6 eV	BV : 1,4 eV
Contribution de chaque OA 2p	$\begin{array}{cc} 0,71 & 0,71 \\ \diagdown & / \\ & \text{C}=\text{C} \end{array}$	$\begin{array}{cc} 0,71 & -0,71 \\ \diagdown & / \\ & \text{C}=\text{C} \end{array}$
Allure de l'orbitale frontalière		

Buta-1,3-diène :

Orbitale et énergie	HO : -9,4 eV	BV : 0,5 eV
Contribution de chaque OA 2p	$\begin{array}{cc} -0,56 & 0,56 \\ \diagdown & / \\ & \text{C}=\text{C} \\ \diagup & \diagdown \\ -0,42 & 0,42 \end{array}$	$\begin{array}{cc} 0,56 & 0,56 \\ \diagdown & / \\ & \text{C}=\text{C} \\ \diagup & \diagdown \\ -0,42 & -0,42 \end{array}$
Allure de l'orbitale frontalière		

S'entraîner

Ex 1. (d'après écrit e3a PC 2019)

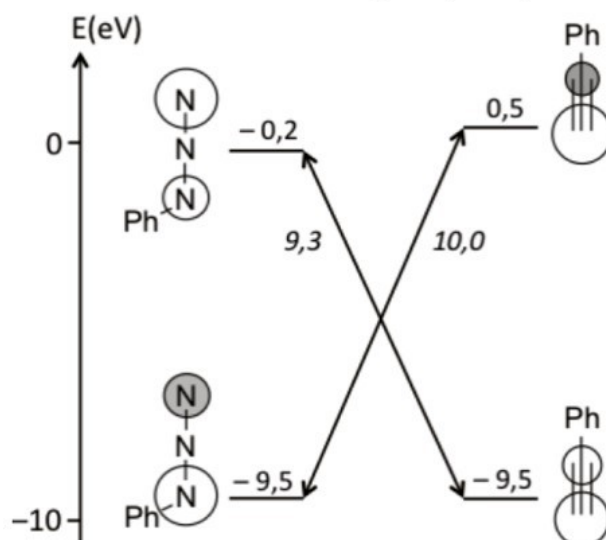
La cycloaddition 1,3-dipolaire, aussi connue sous le nom de réaction de Huisgen est une réaction apparentée à celle de Diels-Alder. C'est une réaction entre un 1,3-dipôle et un dipolarophile, la plupart du temps un alcène ou un alcyne substitué, permettant de former un cycle à cinq atomes.

On étudie ici la réaction entre l'azoture de phényle A et le phénylacétylène B.



Les pourcentages correspondent aux rendements des produits par rapport au réactif en défaut, l'azoture de phényle A dans cette synthèse.

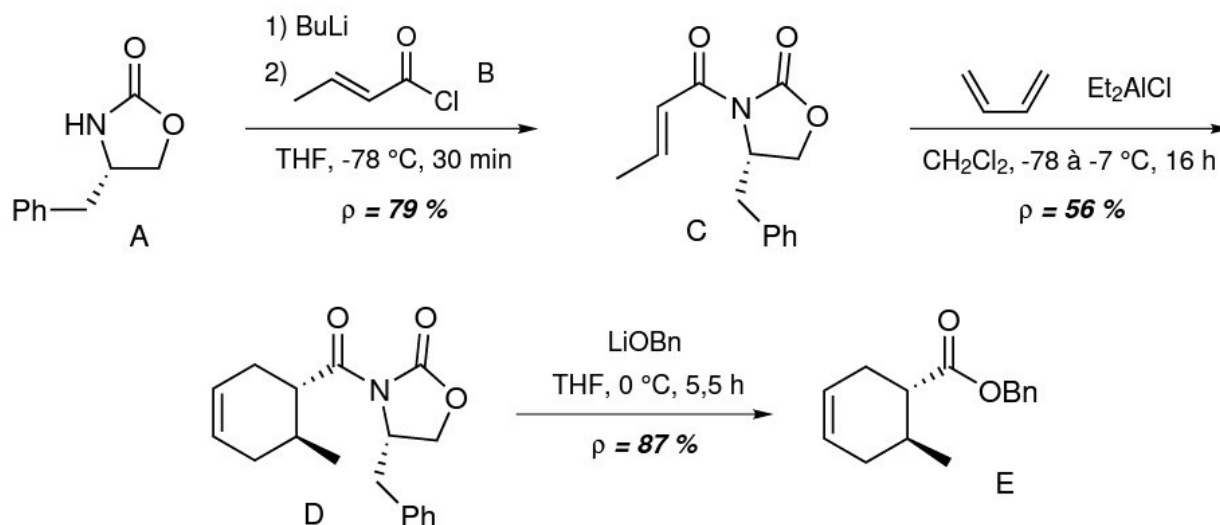
La figure suivante présente les orbitales frontalières des deux réactifs. Les surfaces des cercles entourant les atomes sur le diagramme sont à peu près proportionnelles au coefficient de l'orbitale moléculaire sur l'atome. Dans le cas de l'azoture de phényle A, seul le squelette σ est représenté.



1. Donner le schéma de Lewis de l'azoture de phényle A et mettre en évidence l'existence de plusieurs formes mésomères.
2. Donner les formules des deux produits formés par cycloaddition $[2 + 3]$ entre l'azoture de phényle A et le phénylacétylène B. Proposer un mécanisme pour cette réaction.
3. Interpréter la régiosélectivité observée pour cette réaction et identifier C et D.

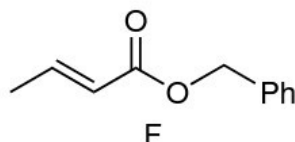
Ex 2.

On considère la séquence suivante de réactions extraite de la synthèse totale de la Mévinoline par l'équipe de D. L. J. Clive (*J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3018–3028).



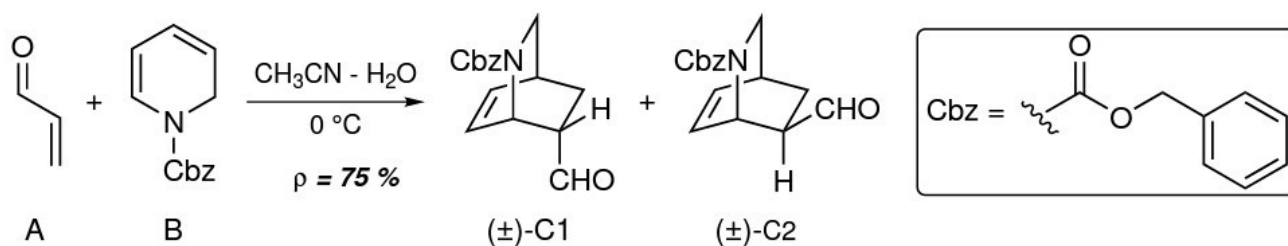
L'étape-clef est une réaction de Diels-Alder conduisant à D à partir de C et du buta-1,3-diène.

1. Montrer que le produit D est issu d'une approche endo. Quel est l'autre produit D' qui peut également être obtenu selon une approche endo ? Préciser le lien d'isomérie entre D et D'.
2. Le chlorure de diéthylaluminium Et_2AlCl est un acide de Lewis qui peut donner un complexe en réagissant avec C. Donner la structure de ce complexe sachant que les deux oxygènes des liaisons $\text{C}=\text{O}$ sont liés à l'aluminium par un phénomène de chélation.
3. Expliquer pourquoi D est majoritairement formé par rapport à D'.
4. Commenter le rôle du chlorure de diéthylaluminium.
5. Proposer un mécanisme pour la transformation de D en E.
6. Pourquoi E ne peut pas être obtenu en une seule étape par réaction entre le buta-1,3-diène et le but-2-énoate de benzyle F ? En déduire l'intérêt de la séquence complète, de A à E.



Ex 3.

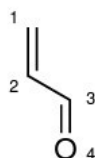
L'acroléine A réagit avec la 1,2-dihydropyridine B pour conduire au 2-azabicyclo[2.2.2]octane C sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (\pm)-C1 et (\pm)-C2 dans un rapport 50 : 1.



1. Écrire le mécanisme de cette réaction.
2. Quels autres régioisomères aurait-on pu attendre ?

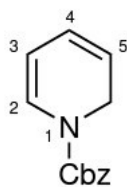
Les tableaux suivants donnent les énergies des orbitales π de l'acroléine A et de la 1,2-dihydropyridine B, le nombre d'électrons dans chaque orbitale, ainsi que les coefficients des orbitales atomiques 2p dans les orbitales moléculaires.

Tableau 1 : OM π de l'acroléine A



orbitale	1	2	3	4
énergie /eV	-14,70	-11,01	-0,14	1,85
nombre d'électrons	2	2	0	0
C1	0,22	-0,59	-0,66	-0,42
C2	0,42	-0,58	0,25	0,65
C3	0,58	0,01	0,56	-0,59
O4	0,66	0,56	-0,44	0,25

Tableau 2 : OM π de 1,2-dihydropyridine B

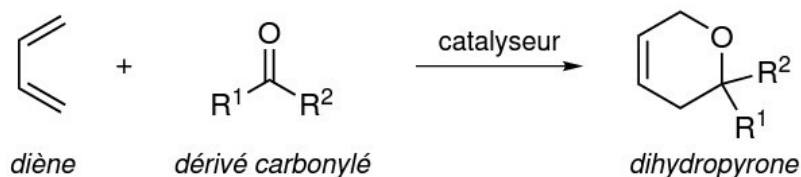


orbitale	1	2	3	4	5
énergie /eV	-11,81	-9,89	-7,12	4,06	7,48
nombre d'électrons	2	2	2	0	0
N1	0,16	0,42	0,46	-0,22	-0,06
C2	0,28	0,14	-0,28	0,56	0,43
C3	0,33	-0,07	-0,41	-0,34	-0,65
C4	0,17	-0,36	0,18	-0,43	0,59
C5	0,21	-0,27	0,35	0,51	-0,37

3. Donner une explication à la régiosélectivité observée lors de la formation de (±)-C1 et (±)-C2.
4. Comment peut-on expliquer la formation préférentielle du diastéréoisomère (±)-C1 ?

Ex 4.

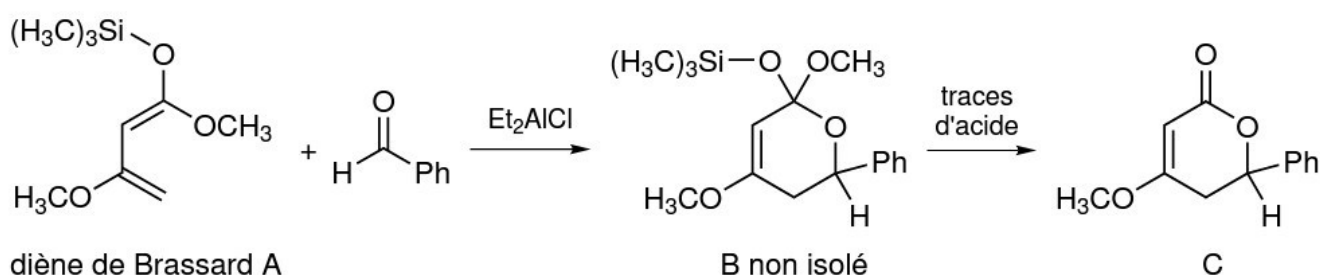
À l'instar de la réaction de Diels-Alder, la réaction hétéro-Diels-Alder met en jeu un diène et un diénophile, l'un au moins comportant un hétéroélément dans son système π . Plus difficilement activée que la réaction de Diels-Alder, elle nécessite en général la présence d'un catalyseur pour être réalisée efficacement. De nombreuses synthèses organiques de composés complexes d'origine naturelle mettant en jeu une réaction hétéro-Diels-Alder ont ainsi pu être réalisées, conduisant à la formation d'hétérocycles souvent difficiles à former autrement. C'est notamment le cas des dihydropyrones, aisément accessibles par réaction entre un diène et un composé carbonyle (aldéhyde ou cétone).



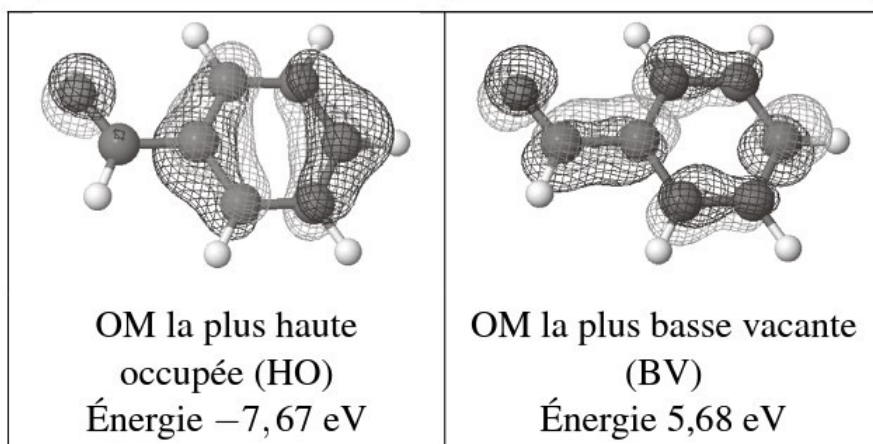
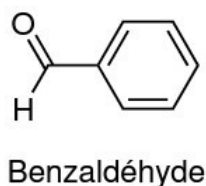
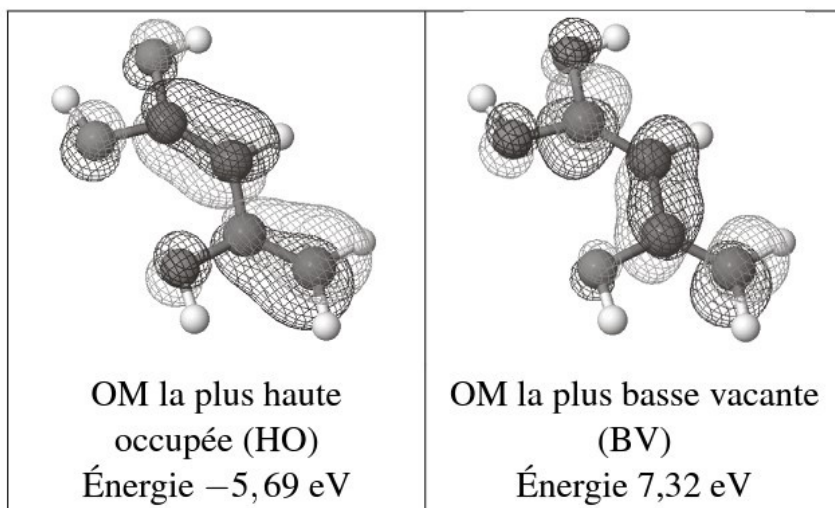
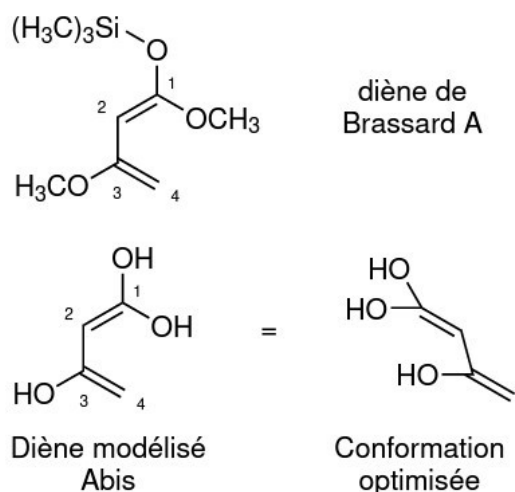
Un diène en particulier, appelé diène de Brassard, est particulièrement intéressant en synthèse organique. Très électroenrichi, il conduit à des réactions hétéro-Diels-Alder très sélectives et à des produits au grand potentiel synthétique.

Le diène de Brassard a été utilisé de façon extensive dans la réaction hétéro-Diels-Alder. Il a montré un formidable potentiel pour la synthèse de dihydropyrones, intermédiaires précurseurs de δ -lactones présentes dans de nombreuses substances naturelles issues du règne végétal et cibles visées par la recherche en pharmacie.

Dans l'exemple ci-après, le diène de Brassard A réagit avec le benzaldéhyde en présence de chlorure de diéthylaluminium Et_2AlCl , un puissant acide de Lewis, pour conduire au composé B. Celui-ci est relativement instable et conduit rapidement à la lactone C en présence de simples traces d'acide.

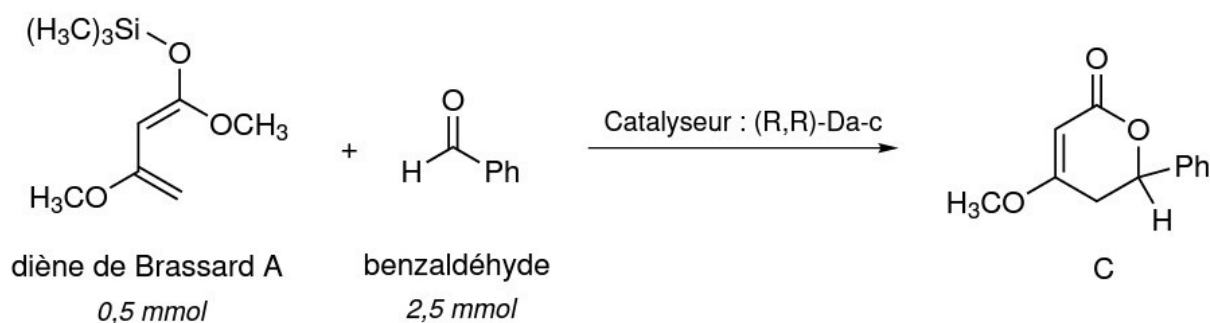


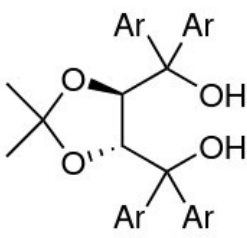
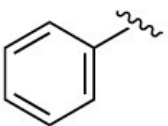
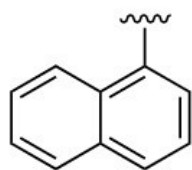
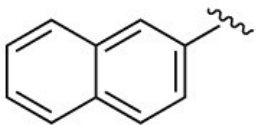
Dans le but d'interpréter la sélectivité observée dans la réaction hétéro-Diels-Alder entre le diène de Brassard et le benzaldéhyde, une étude théorique utilisant l'application MolCalc est entreprise. Le diène de Brassard est modélisé par le diène Abis; les énergies des orbitales frontalières des réactifs et leurs représentations conventionnelles sont proposées ci-dessous.



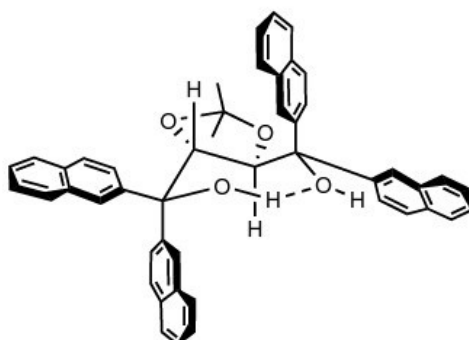
1. Les données permettent-elles d'interpréter l'obtention majoritaire du composé B par la réaction hétéro-Diels-Alder entre le diène de Brassard et le benzaldéhyde ?
2. Proposer une interprétation en termes orbitales pour rendre compte de l'action catalytique de l'acide de Lewis Et_2AlCl .

Expérimentalement, il a été constaté que la réaction hétéro-Diels-Alder entre un diène et un aldéhyde est accélérée dans les solvants protiques. Cela a naturellement conduit les chercheurs à évaluer l'action catalytique de catalyseurs de type TADDOL pour cette réaction. Les résultats de plusieurs expériences réalisées en faisant varier la structure des catalyseurs (Da, Db ou Dc) et/ou certains paramètres réactionnels sont regroupés ci-dessous.



 <p>Catalyseur : (R,R)-Da-c</p>	<p>Da</p> <p>Ar = </p> <p>phényl</p>	<p>Db</p> <p>Ar = </p> <p>1-naphtyl</p>	<p>Dc</p> <p>Ar = </p> <p>2-nahtyl</p>
--	---	---	---

Exp.	Catalyseur (proportions)	Température / °C	Temps / h	Rendement /%	Proportions des énantiomères de C (R/S)
1	(R,R)-Da (0,2 éq.)	25	12	30	46/53
2	(R,R)-Db (0,2 éq.)	25	12	40	25/75
3	(R,R)-Db (0,2 éq.)	-30	24	70	15/86
4	(R,R)-Db (0,1 éq.)	-30	24	50	15/86
5	(R,R)-Dc (0,1 éq.)	-30	24	40	50/50

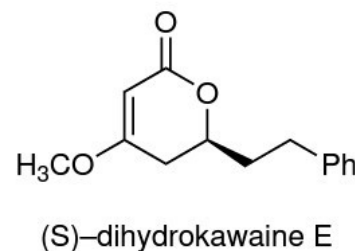


structure à l'état solide du TADDOL (R,R)-Dc

- Proposer une structure spatiale pour le composé C obtenu majoritairement dans les expériences 1 à 4.
- Quels paramètres semblent importants afin d'atteindre une bonne énantiosélectivité et un bon rendement ? Une réponse argumentée et une interprétation des résultats expérimentaux (hors justification de la configuration absolue du stéréoisomère majoritaire) sont attendues.

Les cristaux blancs du TADDOL (R,R)-Dc ont été soumis à l'analyse par diffraction des rayons X, ce qui a conduit les chercheurs à proposer dès 1991 une structure à l'état solide représentée à la page précédente. En étudiant la réaction avec une grande variété d'aldéhydes et en conservant le même énantiomère du TADDOL (R,R)-Db, il a pu être montré que la stéréosélectivité est très générale : le diène de Brassard interagit systématiquement avec la même face de l'aldéhyde. Cette sélectivité vis-à-vis de la face de l'aldéhyde est attribuée à l'établissement d'une liaison hydrogène entre les fonctions alcool du TADDOL et le groupe carbonyle de l'aldéhyde, laquelle encombre l'une de ses faces et favorise l'approche du diène sur l'autre.

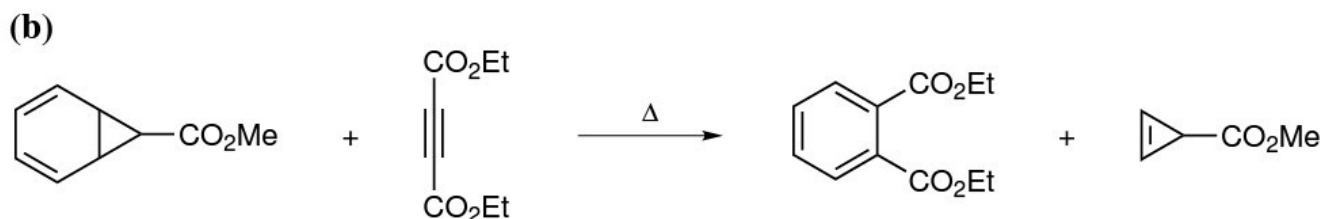
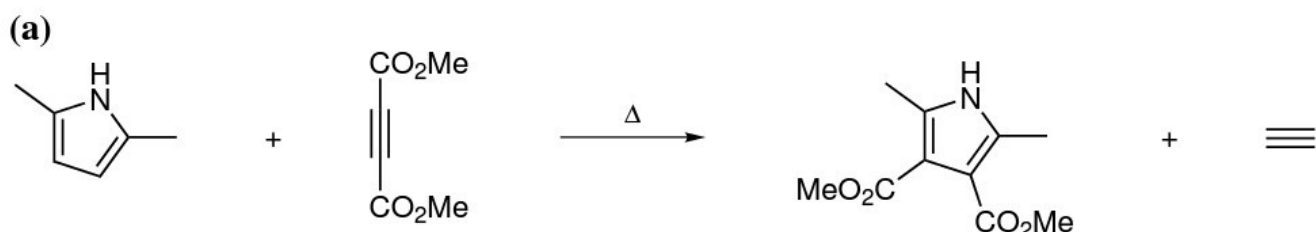
- En reproduisant, de manière simplifiée, la structure du TADDOL (R,R)-Dc et en émettant l'hypothèse qu'elle est encore la même en solution, indiquer l'atome d'hydrogène du catalyseur le plus susceptible de former la liaison hydrogène responsable, selon les chercheurs, de son activité.
- À la lumière de la stéréosélectivité observée, représenter schématiquement l'approche, supposée endo, du diène de Brassard et du benzaldéhyde conduisant au produit majoritaire.
- Proposer une voie de synthèse en plusieurs étapes de la (S)-dihydrokawaine E, à partir notamment du diène de Brassard et du benzaldéhyde, et utilisant le catalyseur (R,R)-Db ou son énantiomère (S,S)-Db.



Ex 5.

Les composés possédant des liaisons $C\equiv C$ peuvent également servir de diénophiles pour des réactions de Diels-Alder.

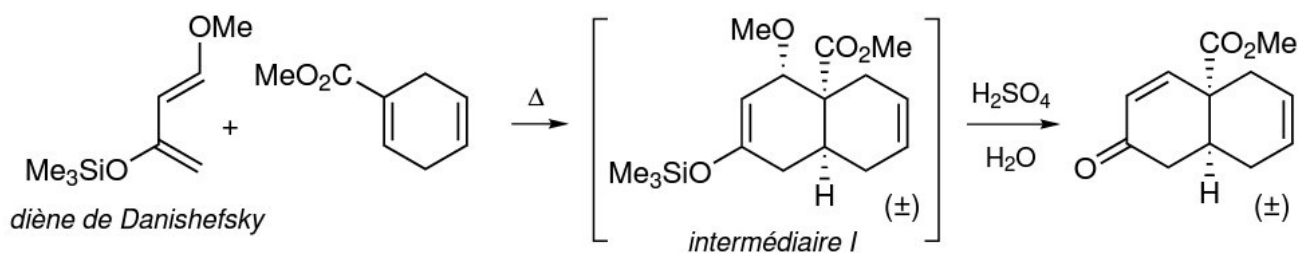
- Indiquer le produit obtenu par chauffage d'un équivalent de butynedioate de diéthyle $EtO_2C-C\equiv C-CO_2Et$ et d'un équivalent de buta-1,3-diène. Écrire le mécanisme.
- Expliquer les réactions suivantes en proposant un mécanisme :



Approfondir

Ex 1. (d'après écrit X-ENS PC 2018)

Une méthode particulièrement élégante pour synthétiser une α -énone cyclique consiste à utiliser le diène développé par S. Danishefsky comme substrat de réaction de Diels-Alder.

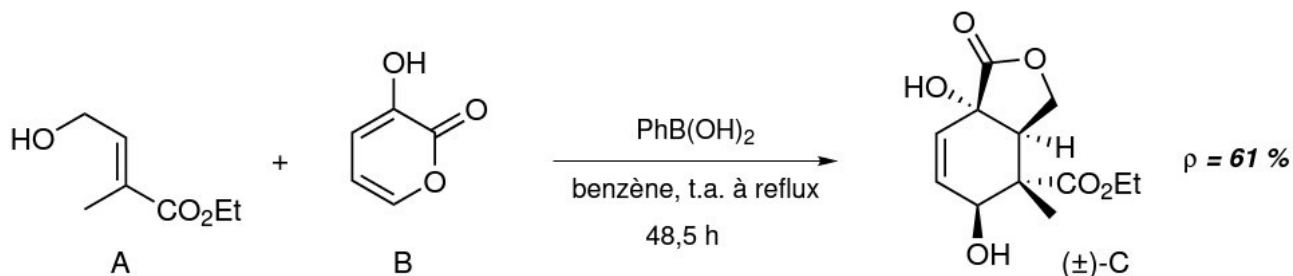


1. Expliquer la stéréosélectivité de la réaction de Diels-Alder conduisant à l'intermédiaire I.
2. Proposer un mécanisme pour la seconde étape, sachant qu'est formé intermédiairement un dérivé du silicium pentacoordiné.

Ex 2.

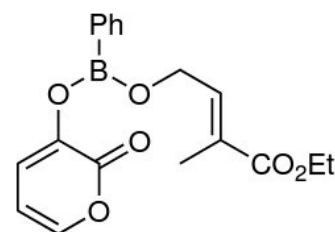
La réaction de Diels-Alder est une réaction de choix en synthèse totale de molécule naturelle pour obtenir des squelettes carbonés complexes avec un haut degré de contrôle des centres stéréogènes introduits. Elle est parfois employée en version *one pot* avec une autre réaction consécutive.

La première étape de la synthèse du Taxol par l'équipe de K. C. Nicolaou (*Chem. Commun.*, **1992**, 1118–1120) met en jeu deux réactions dont la première est une cycloaddition de Diels-Alder.



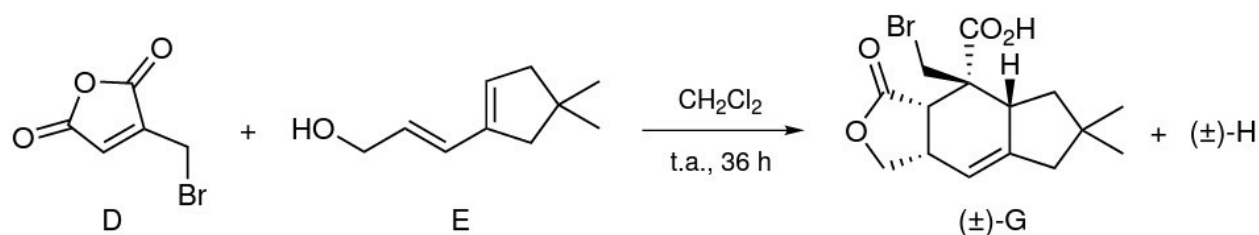
1. Sans se soucier de la stéréosélectivité, donner les deux régioisomères pouvant être obtenus *a priori* par la réaction de Diels-Alder entre A et B.

L'acide boronique PhB(OH)_2 forme au préalable avec A et B un intermédiaire dont la structure est donnée ci-contre. Une hydrolyse postérieure à la réaction de Diels-Alder permet de régénérer les groupes $-\text{OH}$.



2. Expliquer pourquoi le passage par cet intermédiaire permet de rendre la réaction de Diels-Alder régiosélective. Dessiner l'unique régioisomère obtenu en précisant clairement sa stéréochimie.
3. La seconde réaction est une transestérification. Proposer un mécanisme pour obtenir C.

La première étape de la synthèse de l'acide marasmique par Greenlee (*J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 6075) met aussi en jeu deux réactions dont la première est une cycloaddition de Diels-Alder.

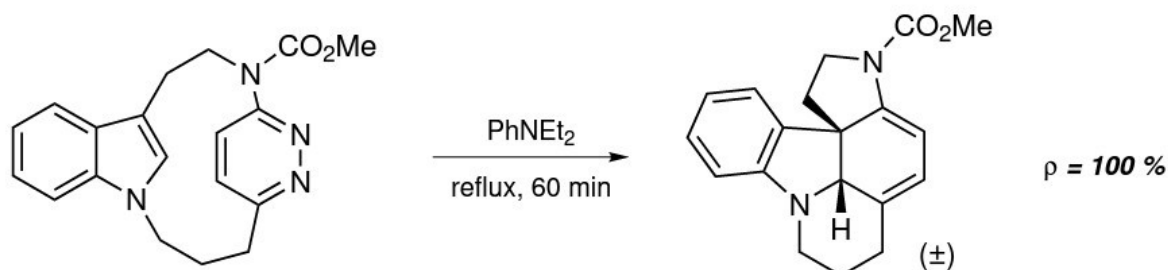


4. Identifier le produit de la réaction de Diels-Alder entre D et E conduisant à l'intermédiaire F en indiquant clairement sa stéréochimie.
5. Identifier la réaction permettant d'obtenir G et donner le mécanisme.
6. La réaction de Diels-Alder n'est pas régiosélective et un produit H est obtenu en même quantité que G. Donner la structure de H.

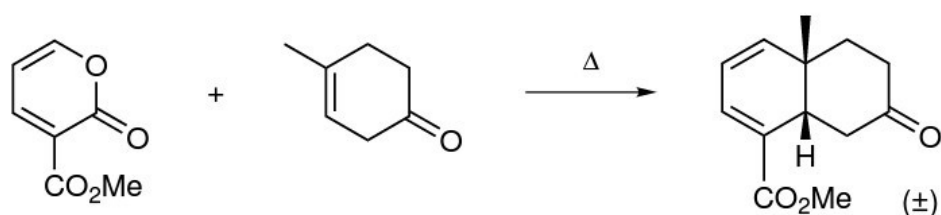
Ex 3.

Proposer un mécanisme pour les deux réactions suivantes, sachant qu'on observe un dégagement gazeux dans les deux cas. Justifier la stéréochimie des produits formés.

1.



2.

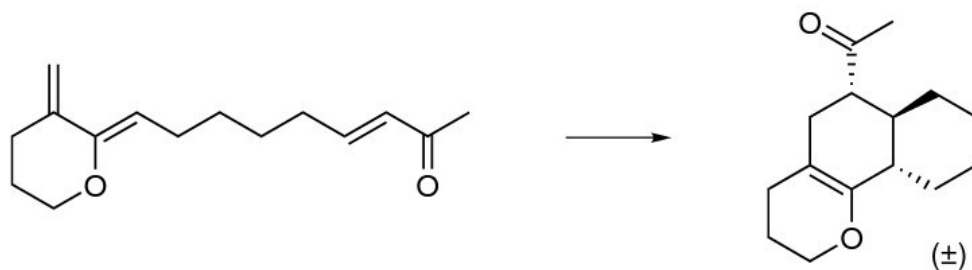


Ex 4.

En version intramoléculaire, la réaction de Diels-Alder permet d'obtenir, en une seule étape, des molécules polycycliques.

Proposer un mécanisme pour les deux réactions suivantes. Justifier la stéréochimie.

1.



2.

