

# Chapitre ORG 08

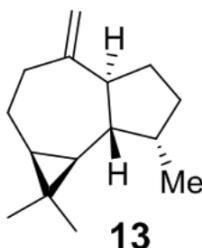
## Réaction de Diels-Alder

### Enoncés

#### Entraînement 1

Légèrement adapté de *e3a-Polytech PC 2022*

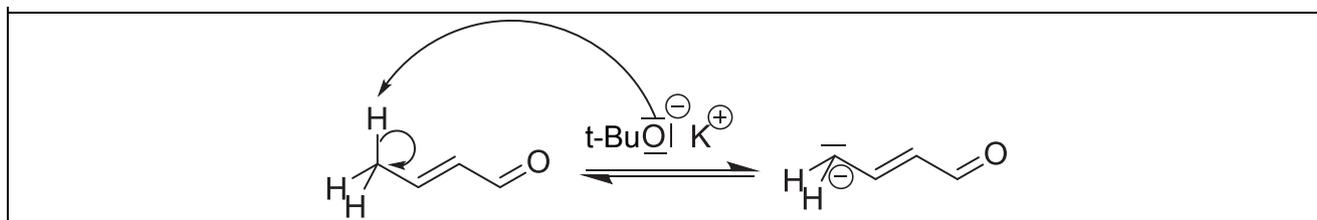
L'aromadendrène **13** est un sesquiterpène tricyclique comportant 3 unités isoprènes (2-méthylbuta-1,3-diène), qui est présent dans les huiles essentielles d'arbre à thé ou d'eucalyptus. Il confère aux huiles essentielles précitées une odeur caractéristique mentholée.



On se propose d'étudier la synthèse du (–)-aromadendrène à partir du (–)-périllaldéhyde (**1**) d'origine naturelle. Le document en fin d'énoncé décrit le schéma de synthèse associé.

1. Que signifie le (–) dans l'écriture du (–)-périllaldéhyde **1**? Combien existe-il de stéréoisomères de configuration pour le composé **1**? Donner le descripteur stéréochimique de l'atome de carbone asymétrique du composé **1**.

Les hydrogènes en position  $\gamma$  d'une énone ont un caractère suffisamment acide pour que le carbone en position  $\gamma$  puisse être déprotonné par un alcoolate tel que tBuOK.



2. Sachant que l'attaque nucléophile conduit directement à **3** sans intermédiaire réactionnel, proposer un mécanisme de formation de **3**.  
À quel mécanisme connu l'étape d'attaque nucléophile s'apparente-t-elle? Quelle différence constatez-vous?  
Justifier la stabilité particulière du carbanion intermédiairement formé lors de la réaction de formation de **3**.

La réaction du composé bicyclique **3** avec le méthylènetriphénylphosphorane **A** permet de transformer la double liaison C=O en double liaison C=CH<sub>2</sub>.

3. Donner la structure de **4**.
4. La réaction à haute température du composé **4** en présence du réactif **B**, génère par une réaction régiosélective et stéréosélective un mélange de seulement deux stéréoisomères **5** et **6**, l'isomère **5** étant majoritaire.  
Quelle est la relation d'isomérisie entre **5** et **6**?  
De quelle réaction s'agit-il?  
Donner la structure du réactif **B**.

Le mélange brut de **5** et **6** issu de la réaction étudiée à la question précédente est mis en réaction en conditions d'épimérisation (conditions permettant l'inversion de configuration d'un centre stéréogène). Les proportions des deux aldéhydes **5** et **6** sont alors inversées pour atteindre à l'équilibre les proportions respectives de 17% et 83%.

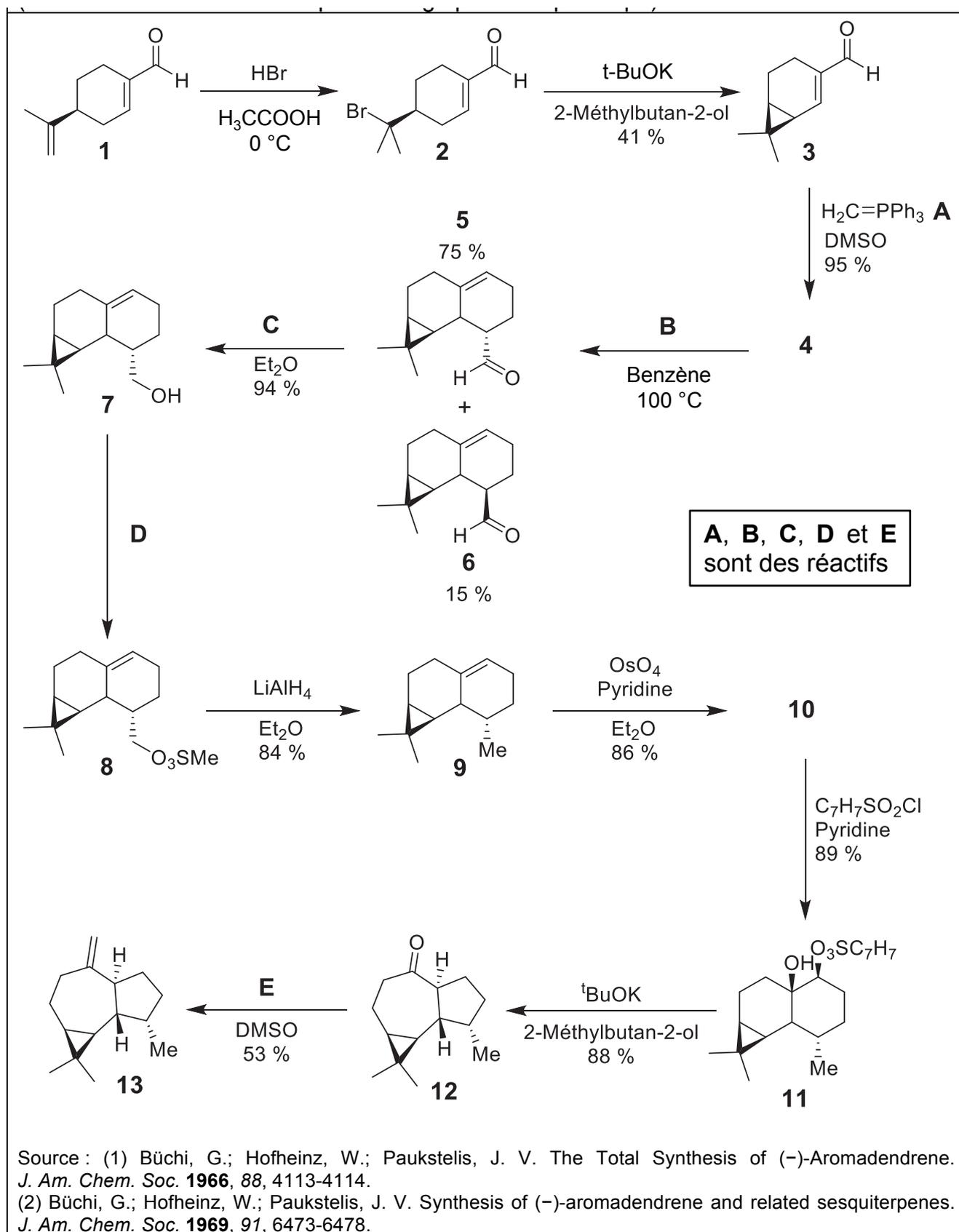
5. Expliquer en quoi l'expérience décrite dans le paragraphe précédent permet de confirmer que la transformation de **4** en mélange de **5** et **6** est sous contrôle cinétique.
6. Après séparation des stéréoisomères **5** et **6**, le composé **5** est transformé en **7** par action d'un réactif **C**. Identifier le couple d'oxydoréduction composé des molécules **5** et **7**. En déduire la nature de la réaction. Proposer un réactif pour **C**.
7. Proposer des conditions opératoires permettant de transformer **7** en **8**.

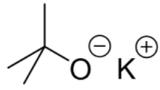
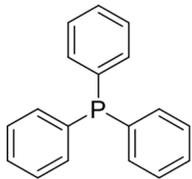
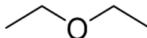
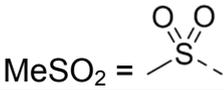
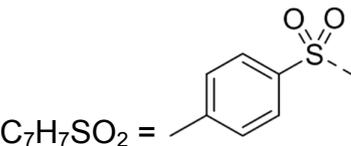
Le composé **8** réagit avec LiAlH<sub>4</sub>. Ce dernier réactif est un donneur d'hydrure H<sup>-</sup> qui peut réagir en tant que nucléophile.

8. Quel type de réaction a lieu lors de la formation de **9**?  
Donner le mécanisme de formation de **9** et l'ordre global de la réaction.  
Justifier le choix du mécanisme.  
Donner l'allure du profil énergétique de la réaction. On précisera les natures de l'abscisse et de l'ordonnée.
9. Lorsque la réaction précédente s'effectue sur un atome de carbone asymétrique, expliquer comment est régie la stéréosélectivité de la réaction.

Après diverses étapes le composé tricyclique **12** est obtenu. Finalement, la réaction du composé **12** avec un réactif **E** permet de former le (-)-aromadendrène **13**.

10. Donner le réactif **E**.

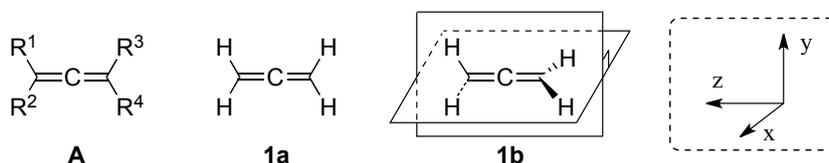


Abréviation	Nom	Formule
Me	Méthyle	-CH <sub>3</sub>
t-BuOK	Tertiobutanolate de potassium	
Ph	Phényle	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
PPh <sub>3</sub>	Triphénylphosphine	
DMSO	Diméthylsulfoxyde	
Et <sub>2</sub> O	Diéthyléther	
Ms	Mésyle (méthanesulfonyle)	MeSO <sub>2</sub> = 
Ts	Tosyle (paratoluènesulfonyle)	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> SO <sub>2</sub> = 

## Entraînement 2

X-ENS-ESPCI 2016

Les allènes sont des composés comportant deux doubles liaisons éthyléniques C=C sur un même atome de carbone (structure A, l'atome de carbone central C est indiqué pour plus de clarté). Ils constituent une sous-famille de celle des cumulènes qui sont des composés formés par un enchaînement ininterrompu de doubles liaisons  $-(C=C)_n-$  avec  $n > 1$ . Le premier terme des allènes est le propa-1,2-diène, pour lequel  $R_1=R_2=R_3=R_4=H$ . Ce diène 1,2 peut exister dans deux configurations notées **1a** et **1b**. Dans **1a**, tous les atomes sont coplanaires (dans le plan  $yz$ ), tandis que dans **1b**, les deux groupements CH<sub>2</sub> sont dans deux plans orthogonaux ( $yz$  et  $xz$ ), comme explicité dans la figure suivante.

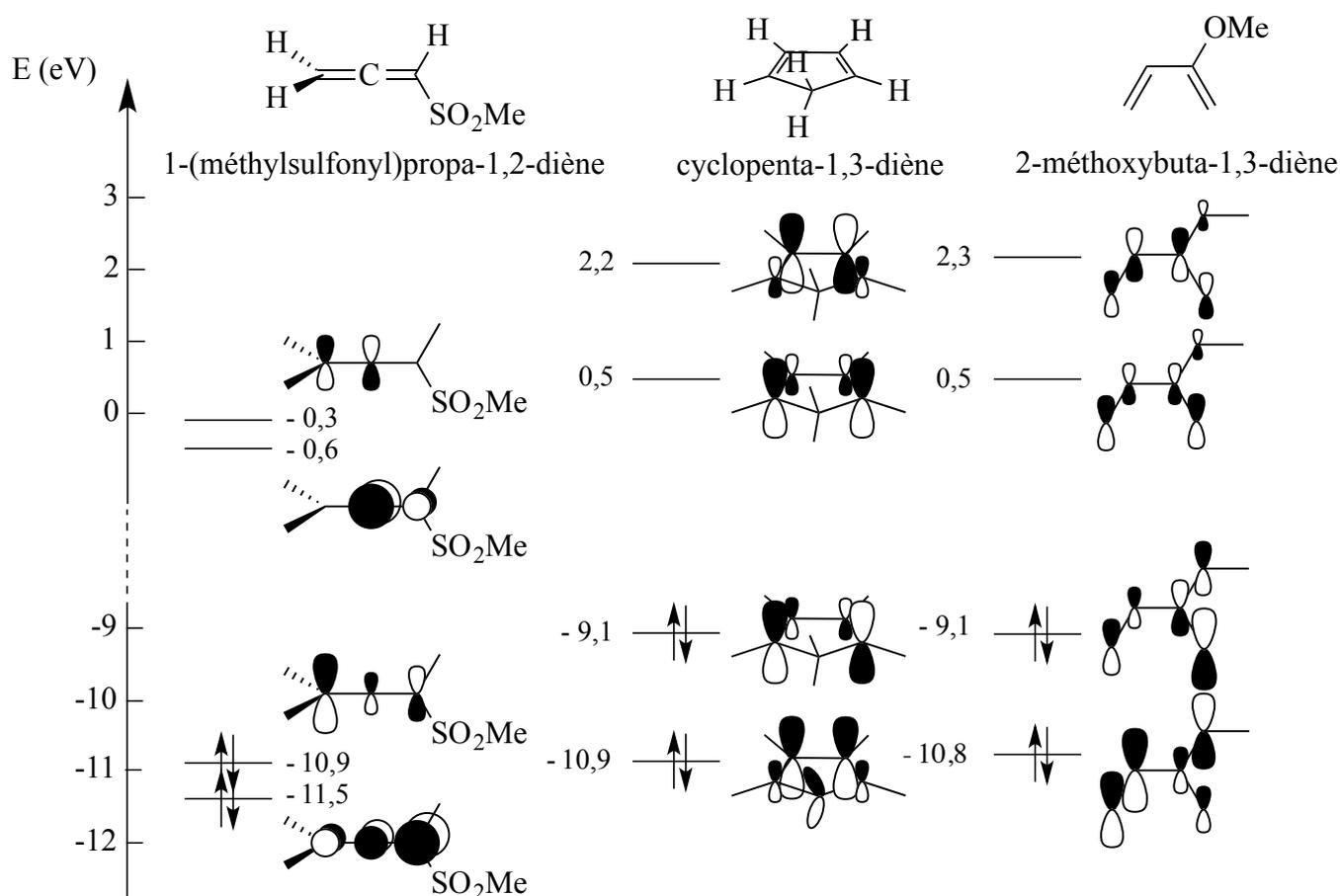


Une étude basée sur la méthode des fragments montre que la configuration **1b** est la plus stable.

Le motif allène, quoique singulier, est présent dans la structure de plusieurs molécules naturelles d'origine marine ayant des propriétés thérapeutiques remarquables. Le (-)-aplysiallène montre ainsi une activité notable pour le traitement de certaines arythmies cardiaques.

Les allènes par l'intermédiaire de leurs doubles liaisons peuvent donner des réactions de Diels-Alder. L'utilisation de cette cycloaddition avec les allènes est intéressante car sa mise en œuvre conduit alors à des produits cycliques possédant une double liaison exocyclique aisément fonctionnalisable.

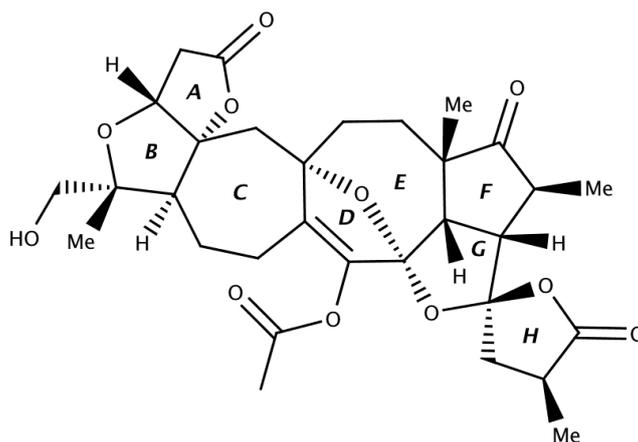
1. Donner la structure du produit susceptible d'être obtenu par chauffage d'un mélange stœchiométrique de propa-1,2-diène et de cyclopenta-1,3-diène dont la structure est représentée sur la figure suivante. En réalité le chauffage modéré de ce mélange conduit à la formation du dimère du cyclopenta-1,3-diène. Préciser la structure de ce dimère, puis expliquer grâce à un schéma simple pourquoi il se forme préférentiellement au composé attendu. Les énergies de la HO et de la BV du propa-1,2-diène calculées par le logiciel Orbimol ont pour valeurs respectives  $-10,1$  et  $1,2$  eV.



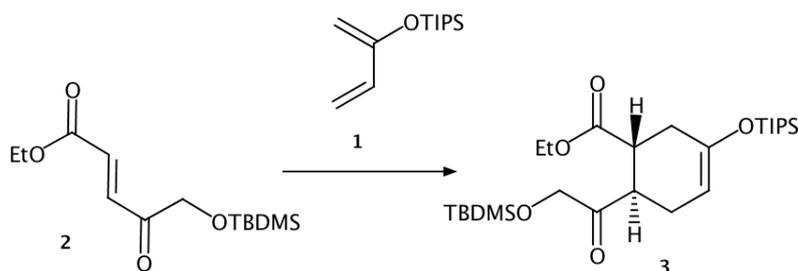
2. Dans une autre expérience, le 1-(méthylsulfonyl)propa-1,2-diène, représenté sur la figure précédente, est opposé au cyclopenta-1,3-diène à  $160^{\circ}\text{C}$ . Il réagit complètement pour conduire à deux composés stéréoisomères. Ecrire la structure de Lewis du groupe sulfonyle du 1-(méthylsulfonyl)propa-1,2-diène, puis envisager l'interaction entre le groupement  $\text{SO}_2\text{Me}$  et le système allénique de type  $\pi$ . Dédurre une conséquence sur les niveaux d'énergie des orbitales frontières du 1-(méthylsulfonyl)-propa-1,2-diène et les comparer à ceux des orbitales frontières du propa-1,2-diène.
3. En utilisant les diagrammes d'OM simplifiés de la figure précédente, et l'étude de la question précédente, donner la structure de ces stéréoisomères. Indiquer quel(s) produit(s) pourrai(en)t être formé(s) par chauffage du 1-(méthylsulfonyl)propa-1,2-diène avec le 2-méthoxybuta-1,3-diène, également représenté sur la figure précédente. Expliquer précisément la régiochimie et/ou la stéréochimie du(es) produit(s) majoritairement formé(s) dans ce cas.

**Entraînement 3***AESP-C Spécial 2020*

Les nortriterpènes sont des composés polycycliques en C<sub>29</sub>, faisant partie de la famille des triterpènes (composés de six unités isopréniques) auxquels a été enlevé un groupe méthylène. On a pu extraire plus de cent nortriterpènes du schisandra, une liane vigoureuse à larges feuilles produisant des grappes de baies rouges appelées « baies aux cinq saveurs », qui sont très recherchées en Chine pour leurs propriétés médicinales reconstituantes. Certains de ces nortriterpènes, dont l'acétate de lancifodilactone G (LGA), montrent des propriétés inhibitrices envers des hépatites, des tumeurs ou encore envers le virus HIV-1.

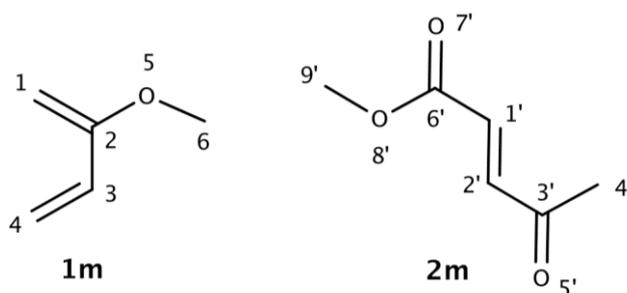


L'acétate de lancifodilactone G étant composé de huit cycles (notés A, B, C, D, E, F, G et H), la synthèse de cette molécule est particulièrement délicate. La construction des cycles B et C repose entre autres sur la synthèse du composé **3** via une réaction de Diels-Alder entre les composés **1** et **2**.



1. Indépendamment de son mode de synthèse, combien de stéréoisomères le composé **3** présente-t-il? Tous les stéréoisomères de **3** peuvent-ils être obtenus par la réaction de Diels-Alder de **1** avec **2**? Justifier la réponse.
2. Quel(s) autre(s) régio-isomère(s) de **3** peut-on s'attendre à obtenir lors de la réaction de **1** avec **2**?

Afin de prévoir la régio-sélectivité de la réaction par le modèle des orbitales frontières (modèle de Fukui), les composés **1** et **2** sont modélisés par les molécules **1m** et **2m** représentées figure suivante.



Les tableaux 1 et 2 donnent des informations sur les orbitales moléculaires des systèmes  $\pi$  de ces deux molécules **1m** et **2m**, obtenues selon la modélisation de Hückel par combinaison linéaire des orbitales atomiques  $2p$  perpendiculaires au plan de la molécule : énergie des niveaux électroniques et coefficients des combinaisons linéaires. On rappelle que dans le modèle de Hückel, les énergies des niveaux électroniques sont exprimées en fonction de deux paramètres notés  $\alpha$  et  $\beta$ , tous deux négatifs. Dans ces tableaux, la numérotation des atomes se réfère à celle de la figure précédente. Le système  $\pi$  du composé **1m** possède 8 électrons, celui du composé **2m** 12 électrons.

Niveau électronique	1	2	3	4	5	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

Tableau 1 : orbitales  $\pi$  de 1m

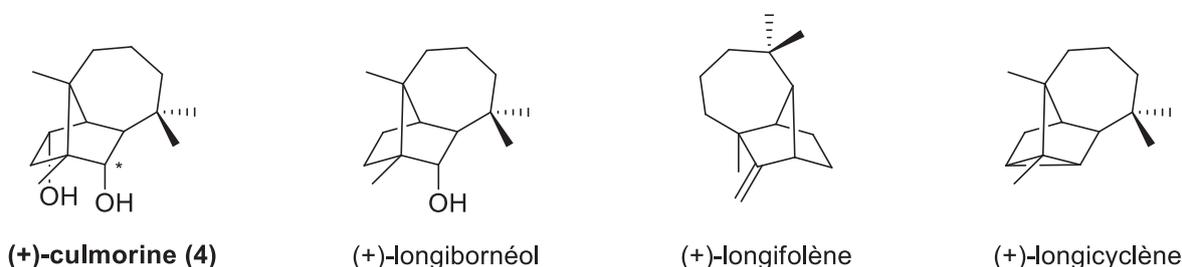
Niveau électronique	1'	2'	3'	4'	5'	6'	7'	8'	9'
Énergie	$\alpha + 2,77\beta$	$\alpha + 2,41\beta$	$\alpha + 1,93\beta$	$\alpha + 1,57\beta$	$\alpha + 1,32\beta$	$\alpha + \beta$	$\alpha - 0,09\beta$	$\alpha - 1,13\beta$	$\alpha - 1,78\beta$
Atome n°1'	0,144	0,110	-0,317	0,159	-0,186	-0,500	0,444	-0,254	0,543
Atome n°2'	0,068	0,235	-0,175	0,317	-0,083	-0,500	-0,427	-0,288	-0,535
Atome n°3'	0,043	0,457	-0,021	0,337	0,077	0,000	-0,405	0,578	0,413
Atome n°4'	0,039	0,776	0,223	-0,546	-0,079	0,000	0,135	-0,130	-0,076
Atome n°5'	0,024	0,324	-0,023	0,594	0,240	0,500	0,370	-0,272	-0,148
Atome n°6'	0,332	0,031	-0,437	-0,067	-0,163	0,000	0,386	0,574	-0,433
Atome n°7'	0,188	0,022	-0,469	-0,118	-0,509	0,500	-0,353	-0,270	0,155
Atome n°8'	0,734	-0,072	-0,075	-0,183	0,599	0,000	-0,159	-0,152	0,094
Atome n°9'	0,535	-0,097	0,634	0,237	-0,494	0,000	0,042	0,027	-0,014

Tableau 2 : orbitales  $\pi$  de 2m

- En explicitant la démarche, donner la structure du régio-isomère obtenu préférentiellement par réaction entre **1m** et **2m**, dans l'hypothèse d'un contrôle orbitalaire. Peut-on s'attendre à obtenir ce régio-isomère avec une très bonne régiosélectivité ?

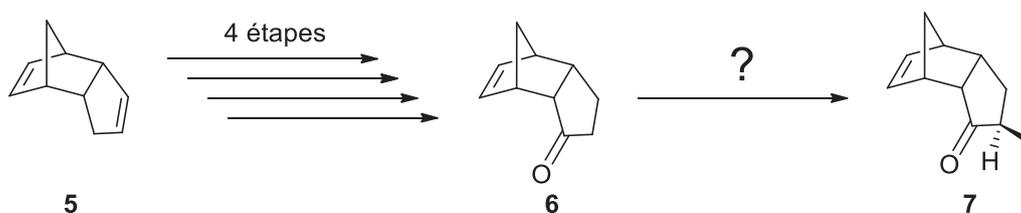
**Entraînement 4**
*e3a-Polytech PC 2016*

La culmorine (**4**) est un produit naturel appartenant à la famille des sesquiterpènes. Cette molécule possède un squelette tricyclique original de type [6.3.0.0]undécane commun à quelques produits naturels.

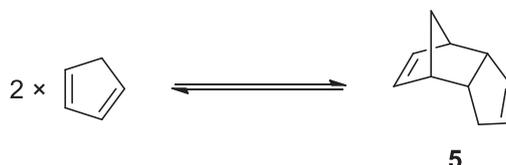


La (-)-culmorine a été isolée pour la première fois comme métabolite secondaire du champignon *Fusarium culmorum*. Elle présente une activité antifongique vis-à-vis d'une grande variété de champignons, en particulier contre des souches du blé et du maïs.

La synthèse du fragment **7** utilise comme précurseur le dicyclopentadiène **5**.

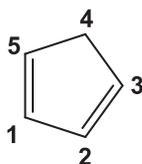


Celui-ci se forme spontanément par dimérisation du cyclopentadiène :



1. À quelle réaction chimique correspond la dimérisation du cyclopentadiène ?
2. Quel autre diastéréoisomère aurait pu être obtenu ?

On donne ci-dessous les orbitales frontalières du cyclopentadiène (chaque atome contribue par une orbitale *p* perpendiculaire au plan de la molécule) :



OM	C1	C2	C3	C4	C5
HO	0,37	-0,37	-0,60	0,00	0,60
BV	-0,32	-0,32	0,60	-0,29	0,60

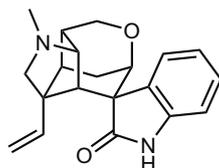
3. Représenter schématiquement les orbitales frontalières du cyclopentadiène.

4. *Hors programme* À l'aide des orbitales moléculaires du cyclopentadiène, justifier la stéréosélectivité observée.
5. *5/2 uniquement* Proposer des conditions réactionnelles pour la préparation du composé **7** à partir de **6**.

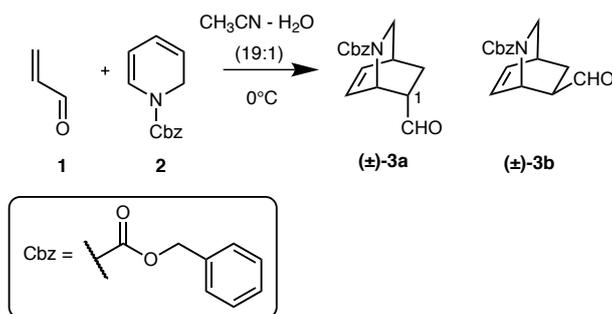
### Entraînement 5

*ENS Paris PC 2017, questions avec étoiles hors programme*

Des études récentes ont montré que la (+)-Gelsemine, un alcaloïde de structure complexe, était un antinociceptif efficace et spécifique pour lutter contre les douleurs chroniques.



L'acroléine **1** réagit avec la 1,2-dihydropyridine **2** pour conduire au 2-azabicyclo[2.2.2]octane **3** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères ( $\pm$ )-**3a** et ( $\pm$ )-**3b** dans un rapport 50 : 1 (Figure suivante et tableau 1 entrée 1).

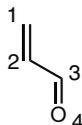


Entrée	Catalyseur	Produits	Rendement	Rapport	<b>3a</b>	<b>3b</b>
				<b>3a :3b</b>	ee (%)	ee (%)
1	Aucun	<b>3a,b</b>	75 %	50 : 1	0	0
2	<b>4</b>	<b>3a</b>	91 %	100 : 0	99 ( <i>S</i> )	-

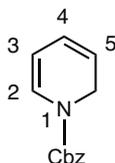
TABLEAU 1

- Donner le nom et le mécanisme de cette réaction.
- Quels autres régioisomères aurait-on pu attendre ?

Les tableaux 2 et 3 donnent les énergies des orbitales  $\pi$  de l'acroléine **1** et de la 1,2-dihydropyridine **2**, le nombre d'électrons dans chaque orbitale, ainsi que les coefficients des orbitales atomiques  $2p$  dans les orbitales moléculaires.



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 – Orbitales  $\pi$  de l'acroléine **1**

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

TABLEAU 3 – Orbitales  $\pi$  de 1,2-dihydropyridine **2**

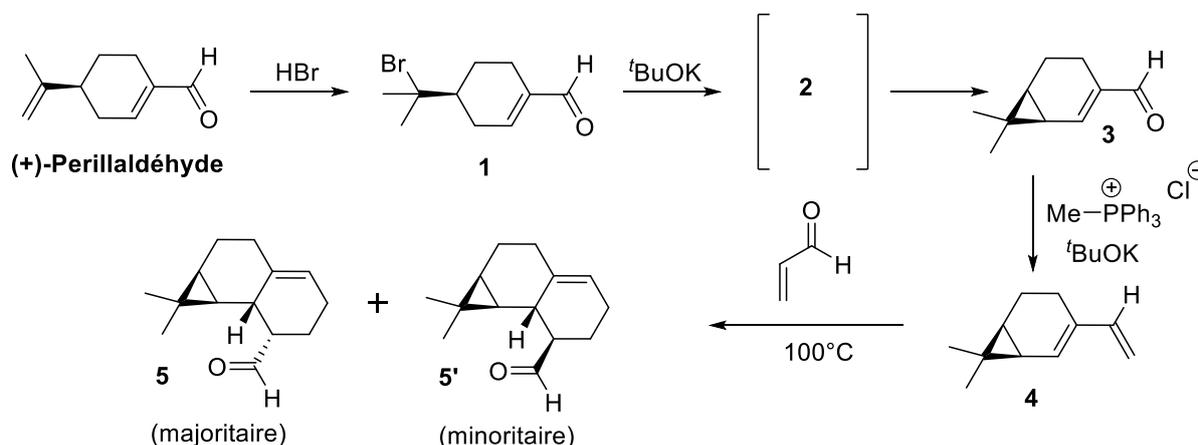
- Donner une explication pour la régiosélectivité observée lors de la formation de  $(\pm)$ -**3a** et  $(\pm)$ -**3b**.
- \* Comment peut-on expliquer la formation préférentielle du diastéréoisomère  $(\pm)$ -**3a** ?
- \* Comment peut-on déterminer expérimentalement le rapport des deux diastéréoisomères ?

Dans la suite de l'énoncé, une molécule chirale **4** était utilisée comme catalyseur pour rendre la réaction énantiosélective (formation préférentielle de l'énantiomère (*S*)) de **3a** par rapport à l'énantiomère (*R*)), comme indiqué dans la deuxième ligne du tableau 1.

**Entraînement 6**

Adapté de ENS Paris PC 2021

L'aromadandrène est un sesquiterpène d'origine naturelle qui contribue à la forte odeur et à l'arôme particulier du piment jamaïcain. Celui-ci peut être préparé, selon le schéma synthétique ci-dessous, en 11 étapes à partir du (+)-perillaldéhyde, monoterpène aisément obtenu par extraction d'une plante d'origine asiatique. Un extrait de la séquence réactionnelle est représenté ci-après.



- Lors de la réaction  $4 \rightarrow 5 + 5'$ , quels autres diastéréoisomères auraient pu être obtenus ?
- Hors programme* En ce qui concerne le mélange  $5/5'$ , distinguer le produit issu de l'approche *endo* de celui issu de l'approche *exo*. Justifier votre réponse.

**Entraînement 7**

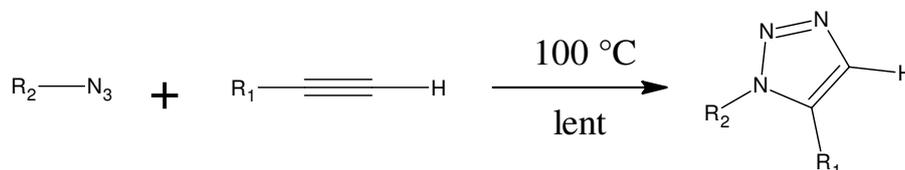
AISP 2016

*Pour approfondissement.*

La cycloaddition de Huisgen est une transformation très utile qui permet de lier deux réactifs insaturés avec formation d'hétérocycles à cinq atomes très variés. Découverte au 19<sup>ème</sup> siècle avec l'acétylène (éthyne), elle a été développée au milieu du 20<sup>ème</sup> siècle par Huisgen qui lui a donné son nom.

L'exemple le plus classique met en jeu des azotures d'alkyle  $\text{R}_2-\text{N}_3$  et des alcynes terminaux  $\text{R}_1-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ .

Les azotures sont très utiles pour introduire de l'azote dans une structure chimique. Ils sont très stables vis-à-vis de l'eau et du dioxygène, ce qui en fait une famille de réactifs de choix.



- Écrire une forme 1,3-dipolaire de Lewis de la molécule non cyclique d'azoture d'alkyle  $\text{R}_2-\text{N}_3$ .
- Par analogie avec la réaction de Diels-Alder, proposer un mécanisme formel pour la réaction de cycloaddition concertée entre cet azoture et un alcyne terminal.
- Discuter du problème de régiosélectivité de cette transformation.