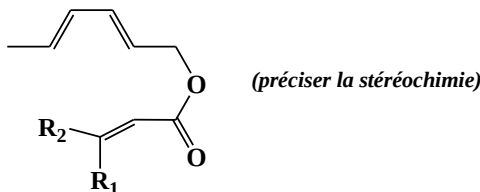
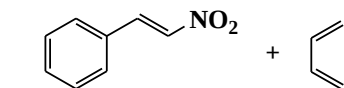
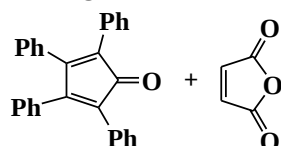
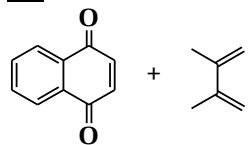


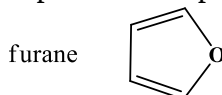
PC* 2024/ 2025

Bellevue

TD 6 - Réaction de Diels -Alder

*Pour s'entraîner après avoir appris le cours (corrigés disponibles sur PrepaBellevue)***I1.** Déterminer la formule des cycloadduits obtenus par réaction de Diels-Alder à partir de réactifs suivant :**I2**

a)- Le furane peut aisément réagir avec un « diénophile » (comme la molécule d'anhydride maléique par exemple) selon une réaction de Diels-Alder. Proposer une explication.



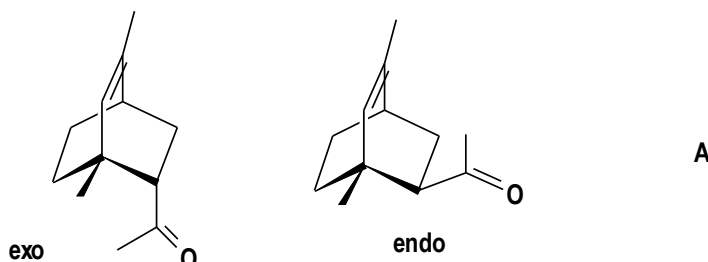
b)- Dans le solvant acétonitrile, à 40°C, la réaction entre le furane et l'anhydride maléique conduit essentiellement à deux produits stéréoisomères dits « endo » et « exo ». Le produit « endo » est majoritaire dans le cas d'un temps de réaction court (30 minutes) et le produit « exo » est majoritaire si le chauffage est prolongé (48 heures).

i) Dessiner en perspective les deux produits « endo » et « exo ».

ii) Quelle relation de stéréoisomérisation lie ces deux produits ? Ces deux produits sont-ils chiraux ?

iii) Que peut-on déduire des observations expérimentales ?

I3. La réaction de Diels-Alder entre un cyclohexadiène disubstitué et la but-2-én-one fournit le composé A (C₁₂H₁₈O) de stéréochimie endo :



Préciser la formule semi-développée et la nomenclature du cyclohexadiène de départ.

Quel est le mécanisme de la réaction ? Préciser, sans la justifier, l'approche des deux réactifs conduisant au composé endo A.

Quels produits secondaires obtient-on en effectuant la réaction ?

I4 : Analyse d'un protocole expérimental :

1- Dans un ballon monocol de 100 mL, introduire 6 mL de 2,3-diméthylbut-1,3-diène fraîchement distillé puis 4,9 g d'anhydride maléique en poudre. Adapter rapidement un réfrigérant ascendant sur le ballon et laisser alors évoluer le mélange réactionnel précédent pendant dix minutes sous agitation magnétique. La réaction est fortement exothermique.

2- Laisser le milieu réactionnel revenir température ambiante puis le placer dans un bain d'eau glacée jusqu'à ce que sa température atteigne 5°C.

- 3- Filtrer le solide blanc apparu sous vide sur Büchner .
 4- Laver le produit solide avec de l'eau jusqu'à pH = 5.

On isole ainsi une masse $m = 8,71$ g d'un produit solide blanc P .

Données : l'acide maléique est un diacide dont les pK_a sont 1,8 et 6,7 .

Pour le diène les indications commerciales sont les suivantes :

C_6H_{10} $M = 82,15 \text{ g mol}^{-1}$

Pureté > 97 % (GC)

Température d'ébullition sous pression atmosphérique : **68 – 70 °C**

Densité $d = 0,727$

800408 Anhydride maléique pour la synthèse

■ CAS-n° [106-31-6] ■ $C_4H_2O_3$
 ■ $M = 98,06 \text{ g/mol}$ ■ Point. éb. 203°C
 ■ Press. de vap./40°C 1,3 hPa
 ■ Décomposition dans l'eau
 ■ Lim. d'explosion 1,4 – 7,1 vol.%
 ■ Température d'inflammation 475°C
 ■ WGK 1
 ■ sensibilisant, nocif, irritant
 ■ R: 22-36/37/38-42 ■ S: 22-28,1-39
 ■ NP CE: 607-036-00-9 ■ Elimination: 4
 ■ N° EINECS: 2035718
 ■ Classe de tox. (CH): 3
 ■ GGVE/GGVS: 8/31 c ■ RID: 8/31 c

■ ADR: 8/31 c
 ■ IMDG-Code: 9/III UN 2215
 ■ IATA/ICAO: 8 UN 2215 PAX 822 CAO 823
 ■ Cat. d'emballage: E
 ■ LCK: 8 ■ N° Sd: 2917 14 00
 Diérophile/1,2/ et érophile/3/ très réactif. Mise en oeuvre dans la réaction de Diels-Alder avec le diène de Danishefsky/4/ et pour la cycloaddition sur les isocyclopentadiènes isomères/5/.

1. Synthetica Merck I. 283.
 2. M. C. Kloetzel: Org. React. 4, 1 (1948).
 3. V. Garsky, et al.: J. Am. Chem. Soc. 96, 4207 (1974).
 4. P. F. Schuda, et al.: Org. Synth. 61, 147 (1983).
 5. P. D. Bartlett, et al.: J. Org. Chem. 50, 21, 4087 (1985).

■ Sax MAM000 ■ Merck Index 11, 5586
 ■ Flaser 5,422 ■ Kühn-Birett M 2
 ■ Merck FT-IR 366
 ■ Beilstein 17, 432, I 233, II 445, III/IV 5897, V 1155

■ BRN 106909

Spécification:
 Teneur (méthode à la morpholine) > 99 %
 Point de fusion 51–53°C

Art. / Désignation	Emballage	Quantité	Prix FF
8.00408.0400	Plastique	100 g	100,00
8.00408.0500	Plastique	500 g	107,00
8.00408.0506	Plastique	6x 500 g	96,00/500 g
8.00408.1000	Plastique	1 kg	120,00
8.00408.1006	Plastique	6x 1 kg	308,00/1 kg
8.00408.5000	Plastique	5 kg	470,00
8.00408.9050	Carton	25 kg	ser. 806900



- Donner la formule topologique de P et calculer le rendement de sa formation.
- Quel est le rôle des lavages à l'étape 4 ?
- Le produit P présente-t-il des stéréoisomères ? Sont-ils obtenus lors de l'expérience décrite ci-dessus ?
 Même question pour le produit issu du (E,E) 1,4-diméthylbut-1,3-diène et anhydride maléique en utilisant les mêmes conditions .
- Si on avait utilisé du but-1,3-diène à la place 1,3-diméthylbut-1,3-diène , la réaction aurait-elle été plus ou moins facile ; justifier.

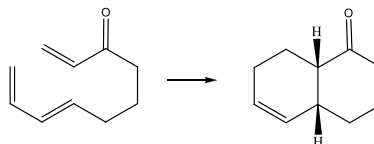
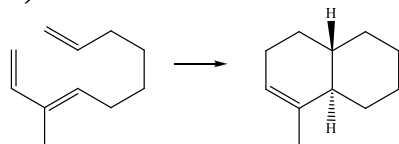
I5 :

1) Préciser la structure des cycloadduits ENDO et EXO obtenus par réaction de Diels Alder entre le cyclopentadiène et la buténone ; ces cycloadduits résultent des 2 approches possibles selon la position relative des 2 réactifs

Commenter les résultats suivants

Solvant	Vitesse relative	Rapport ENDO / EXO
isooctane	1	80/20
Isooctane+eau	700	96/4

2) Commenter les transformations suivantes :



I6.

Le composé A peut notamment s'avérer particulièrement intéressant en synthèse stéréosélective dans le cas d'une réaction de Diels-Alder. Nous proposons ici d'étudier la réaction entre A et deux diènes : le penta-1,3-diène et le 1-méthoxybuta-1,3-diène. Dans les deux cas, on obtient majoritairement un composé que l'on notera B (Figure 2) pour le penta-1,3-diène et C pour le 1-méthoxybuta-1,3-diène. Les réponses aux questions suivantes (2.1.8 à 2.1.11) s'effectuent à l'aide de l'annexe 2 (page 10).

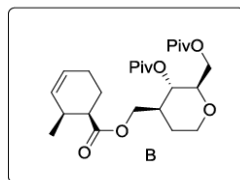
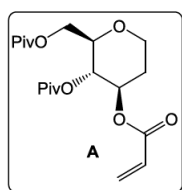
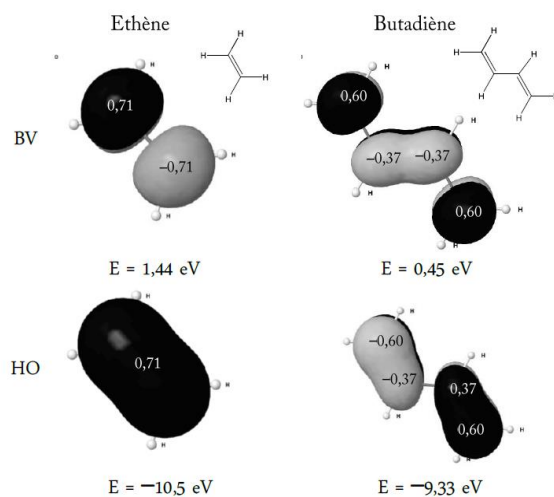


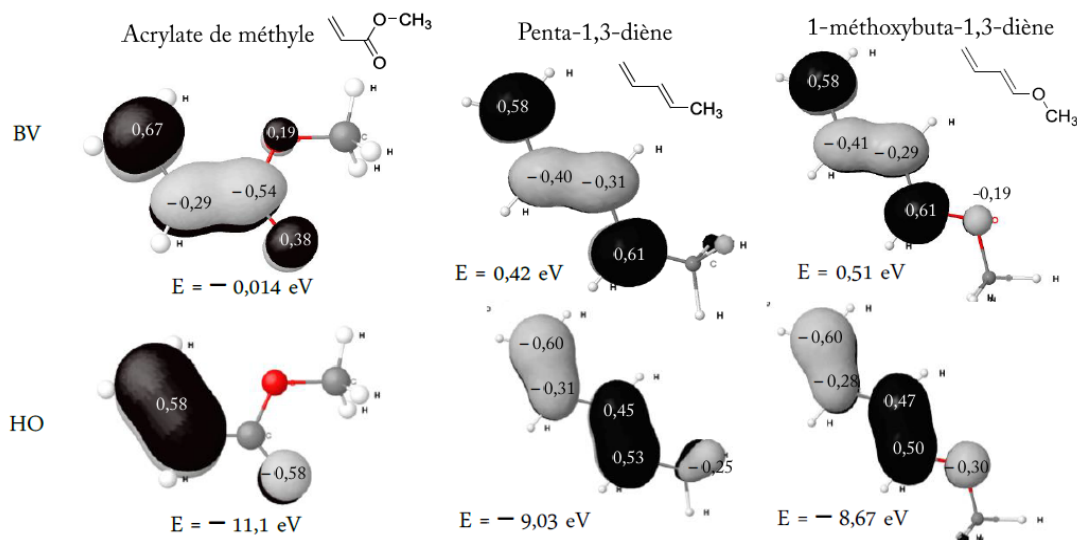
Figure 2 : Produit issu de la réaction entre le composé A et le penta-1,3-diène.

- 2.1.8 Proposer une explication aux différences d'énergie observées entre les orbitales frontières de l'acrylate de méthyle (prop-2-énoate de méthyle) et celles de l'éthène. Faire de même pour celles du penta-1,3-diène et du 1-méthoxybuta-1,3-diène en comparaison de celles du butadiène.
- 2.1.9 Montrer, en s'appuyant sur les caractéristiques régiochimiques et stéréochimiques de la réaction de Diels-Alder, que la réaction entre A et le penta-1,3-diène conduit à deux composés B et B' issus d'une même approche. Proposer une structure en représentation de Cram du composé B' minoritairement obtenu en précisant sa relation stéréochimique avec B. Les orbitales frontières du composé A sont assimilées à celles de l'acrylate de méthyle (cf. annexe 2, page 10).
- 2.1.10 Expliquer en représentant la conformation la plus stable de la molécule A et en invoquant des considérations stériques que l'on obtient majoritairement le composé B plutôt que B'.
- 2.1.11 Dédurre des questions précédentes une structure pour le composé C. Indiquer si la formation de ce composé est plus ou moins favorable que celle du composé B. Justifier la réponse en invoquant une règle connue.

Annexe 2

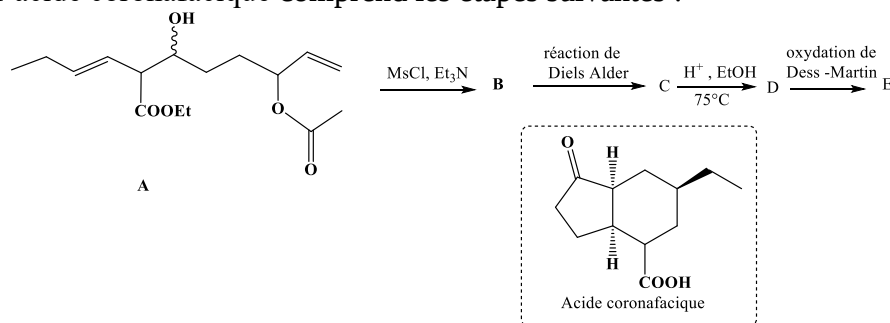


Orbitales frontières du système π des molécules d'éthène et de butadiène (données issues du logiciel Orbimol). Les coefficients des orbitales moléculaires proviennent d'un calcul théorique. Les OM représentées pour le butadiène sont dans leur forme *s-trans* (transsoïde). On considère que les valeurs des énergies et des coefficients des OM des formes *s-cis* (cissoïdes) sont identiques.



10

I7 : la synthèse de l'acide coronafacique comprend les étapes suivantes :



1. Le composé **A** réagit avec le chlorure de mésyle (MsCl de structure $\text{H}_3\text{C}-\text{SO}_2-\text{Cl}$) dans la triéthylamine (solvant basique). L'intermédiaire ainsi formé n'est pas stable dans les conditions réactionnelles et est directement transformé en **B**. Le spectre de RMN ^1H du produit majoritaire **B** fait apparaître un nouveau signal vers 7 ppm.

Représenter **B**, proposer un mécanisme pour sa formation à partir de **A** et justifier la régiosélectivité pour sa formation.

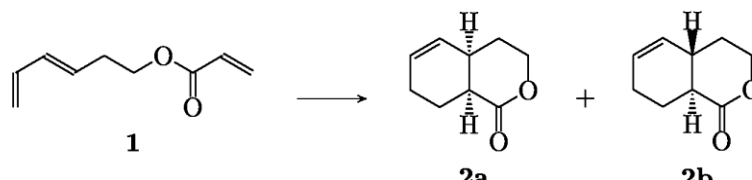
2. L'étape clé de la synthèse, qui conduit à la formation du corps de l'acide correspond à la formation de **C** par une réaction de Diels-Alder intramoléculaire.

Indiquer la formule de **C**.

3. L'étape suivante correspond à une déprotection sélective de l'alcool par transestérification en catalyse acide. Cette étape est suivie par une oxydation de **D** en conditions douces à l'aide du réactif de Dess-Martin (periodinane de Dess-Martin) pour donner **E**. On observe l'apparition d'une bande IR à 1705 cm^{-1} .

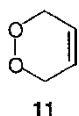
Donner les structures des composés **D** et **E**.

I8. Chauffé dans le chlorobenzène à 132°C , le propénoate d'hexa-3,5-diène-1-yle **1** réagit pour conduire au composé **2** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères **2a** et **2b** dans un rapport 92 : 8 (Figure 2).

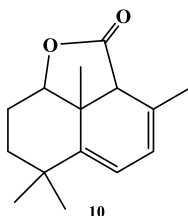
FIGURE 2 – Formation de **2a** et **2b** à partir de **1**

- 1.Écrire le mécanisme de cette réaction et donner son nom.
- 2.Proposer une explication pour la formation préférentielle du diastéréoisomère **2a**.
- 3.À l'issue de la réaction, les diastéréoisomères **2a** et **2b** sont séparés et isolés. Le composé **2a** est-il énantiomériquement pur? Justifier la réponse.

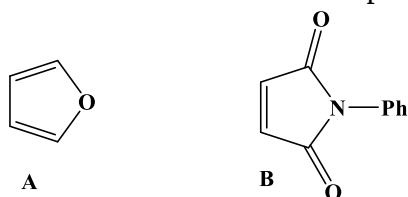
I9 : Le dioxygène « singulet » (de spin électronique total nul) est la première forme excitée du dioxygène moléculaire « triplet » (de spin électronique total non nul), forme moléculaire du dioxygène dans l'état fondamental. Seul le dioxygène « singulet » est susceptible de réagir en tant qu'électrophile avec un diène tel que le buta-1,3-diène pour donner le composé cyclique **11**, représenté ci-dessous.



- 1- Proposer une configuration électronique possible du dioxygène « singulet » pour laquelle les OM occupées sont complètement remplies. En déduire une représentation de sa BV. Calculer l'indice de liaison du dioxygène « triplet » et celui du dioxygène « singulet ».
2. Représenter les interactions orbitales expliquant la formation de **11**, supposée avoir lieu sous contrôle frontalier. (OF du butadiène données en cours)
- 3.Indiquer la structure topologique plane du composé **12** obtenu par réaction de Diels-Alder avec le dioxygène singulet .



I10 : On envisage la réaction Diels-Alder entre le furane **A** et le N-phénylmaléimide **B**.



Les auteurs de la publication (Journal of Chemical Education - 1997 - vol 74(5) p 582) précisent qu'un premier traitement du brut réactionnel permet d'éliminer le furane. Se trouvent alors dans le mélange le produit exo, le produit endo et l'imide n'ayant pas réagi. On en donne les pourcentages des différentes formes dans le tableau suivant :

Temps	Température	% exo	% endo	% N-phenylmaléimide
7 jours	0 °C	36	49	15
7 jours	Ambiante	48	41	11
20 jours	Ambiante	68	23	9

1. Représenter les produits endo et exo , différant selon la position relative du diène et du diénophile
2. Combien de stéréoisomères de configuration de chacun des produits obtient-on ? Quelle(s) relation(s) d'isomérisie existe(nt) entre ces différentes structures ?

3. Commenter les résultats expérimentaux obtenus .

4. Modélisation de l'évolution temporelle des concentrations .

On connaît les constantes de vitesse à 25 °C pour une réaction tout à fait similaire (anhydride maléique à la place de l'imide **B**). Le système est alors modélisé par deux réactions parallèles :



On donne, à 25 °C, les valeurs numériques des constantes :

$$k_1 = 26 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$$

$$k_{-1} = 150 \text{ h}^{-1}$$

$$k_2 = 5,8 \times 10^{-2} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$$

$$k_{-2} = 1,6 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$$

a. Déterminer la valeur du rapport endo/exo des quantités de produits endo et exo à l'équilibre.

b. Estimer, moyennant une approximation que l'on précisera, ce même rapport en début de réaction.

c. Tracer, à l'aide du squelette de programme python fourni, l'évolution des concentrations en fonction du temps.

On suppose que l'on part d'un mélange équimolaire de A et de B à la concentration $C_0 = 1,0 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

• Les constantes de vitesse sont introduites comme variables globales ;

• le code correspondant au tracé des courbes est donné ;

• vous devez donc créer les 4 tableaux de valeurs : Temps, Endo, Exo et Réactif permettant le tracé des pourcentages en fonction du temps.

d. Discuter des résultats (on pourra être amené à effectuer un tracé pour $t < 1 \text{ h}$, 10 h , 100 h)

II-Exercices

II1. (Centrale PC 2023) Une première transformation permet l'obtention du composé 2 à partir du composé 1 (figure 13).

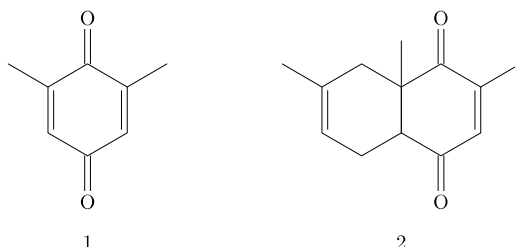


Figure 13 Composés 1 et 2

Proposer un réactif permettant l'obtention du composé 2 à partir du composé 1.

Donner une représentation topologique spatiale du (ou des) stéréoisomère(s) du composé 2 obtenu(s).

II2.(Mines-Ponts , PC , 2024) La suite de la synthèse de l'aigialomycine D consiste en une réaction de Diels-Alder entre la triple liaison carbone-carbone du composé **12** avec le diène **15**. Le produit intermédiaire forme **16** (non isolé) subit, dans les mêmes conditions, une réaction de retro-Diels-Alder pour conduire au composé **17** ou les groupements trimethylsilyles (TMS) ont été ôtés lors du traitement de la réaction (Schema 7 et Document 1 page 3).

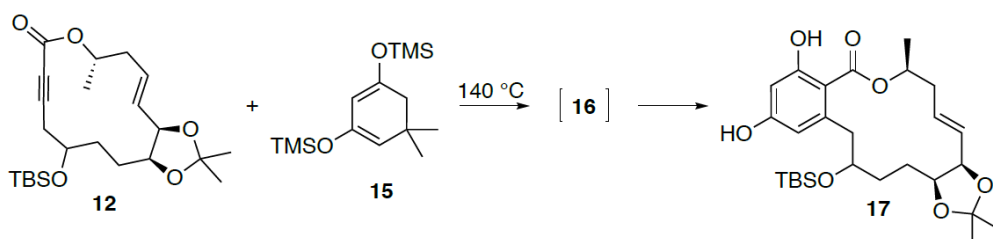


Schéma 7. Formation du composé **17** via des réactions de Diels-Alder et rétro-Diels-Alder.

Donner la structure du composé intermédiaire **16** forme et justifier la régiosélectivité de la réaction à l'aide des données du Tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques des orbitales frontalières de molécules modèles des réactifs **12** et **15**.

Orbitale	Coefficient sur l'atome n°						
	1	2	3	4	5	6	7
HO (-10,7 eV)	0,50	-0,05	-0,63	-0,49	0,30	0,10	-0,09
BV (0,1 eV)	0,38	-0,55	-0,22	0,66	-0,19	0,16	-0,06

Orbitale	Coefficient sur l'atome n°							
	1	2	3	4	5	6	7	8
HO (-8,1 eV)	-0,23	0,43	0,39	-0,33	-0,59	0,17	-0,18	0,24
BV (0,6 eV)	0,16	-0,62	0,33	0,37	-0,55	-0,09	0,16	0,14

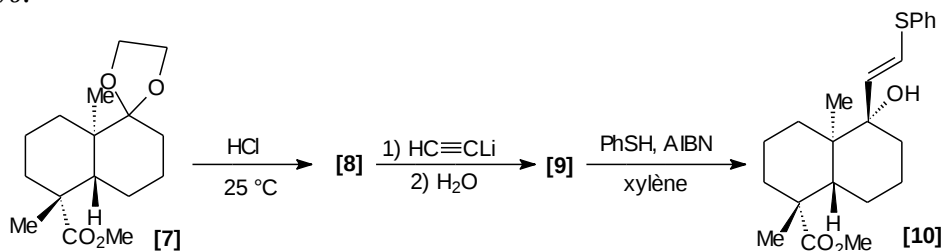
Q2- Donner la structure du composé organique, possédant quatre atomes de carbone, forme lors de la réaction de rétro-Diels-Alder.

II3.

Une succession de réactions, qui ne seront pas détaillées dans cette épreuve, conduit au composé **[7]**. Ce dernier est traité par une solution d'acide chlorhydrique à 1 mol.L⁻¹ à 25 °C. La réaction est contrôlée par chromatographie sur couche mince. Lorsque les réactifs ont disparu, une solution de carbonate de sodium est additionnée afin de neutraliser le milieu. 100 mL d'eau et 100 mL d'éther sont ensuite ajoutés et l'ensemble est placé dans une ampoule à décanter. La phase aqueuse est extraite avec 3 fois 100 mL d'éther. Les phases organiques combinées sont ensuite séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé et la cétone **[8]** est isolée après purification par chromatographie.

Une solution de **[8]** dans le THF est traitée par un équivalent l'acétyllithium. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 h à 25 °C. 20 mL d'une solution de carbonate de sodium et 30 mL d'eau sont ensuite ajoutés. Le mélange est placé dans une ampoule à décanter, les phases aqueuse et organique sont séparées puis la phase aqueuse est extraite par 3 fois 50 mL d'éther. Les phases organiques sont rassemblées puis séchées avec MgSO₄. Le solvant est évaporé et le composé **[9]**, purifié par chromatographie, est obtenu avec un rendement de 95 %.

Traité par le thiophénol en présence d'AIBN dans le xylène, **[9]** est transformé en **[10]** avec un rendement de 86 %.

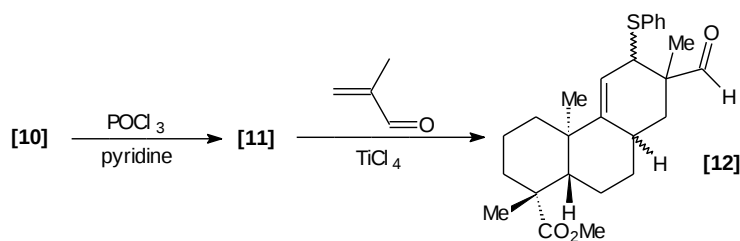


D18. Donner la représentation topologique du composé **[8]**.

D19. Expliquer le principe de la chromatographie sur couche mince.

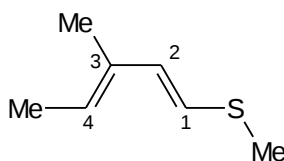
D20. Sachant que l'acétyllithium réagit préférentiellement avec une cétone qu'avec un ester, indiquer la structure du composé **[9]** sans préciser la stéréochimie et proposer un schéma réactionnel expliquant sa formation à partir du composé **[8]**.

En présence de POCl₃ et de pyridine, l'alcool **[10]** subit une déshydratation conduisant au composé **[11]** avec un rendement de 81 %. Ce dernier réagit avec le 2-méthylprop-2-énal en présence de tétrachlorure de titane dans le dichlorométhane pour donner le composé **[12]** avec un rendement de 84 %.



- D21.** Indiquer la structure du composé **[11]**, produit de déshydratation du composé **[10]**.
D22. Donner le nom de la réaction conduisant au composé **[12]** et préciser son schéma réactionnel.
D23. Représenter le(s) produit(s) secondaire(s) pouvant être obtenu(s) en effectuant la réaction.

Les coefficients des orbitales moléculaires sont obtenus par la méthode de Hückel pour le composé **[11]**, modélisé par la molécule suivante :

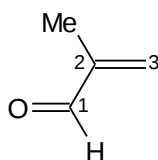


Énergie	$\alpha + 2,4 \beta$	$\alpha + 2,2 \beta$	$\alpha + 2,0 \beta$	$\alpha + 1,4 \beta$	$\alpha + 0,69 \beta$	$\alpha + 0,27 \beta$	$\alpha - 0,75 \beta$	$\alpha - 1,7 \beta$
S	0,02	0,01	0	0,22	0,72	- 0,62	0,19	0,06
C₁	0,09	0,04	0	0,50	0,35	0,36	- 0,61	- 0,35
C₂	0,20	0,08	0	0,60	- 0,05	0,34	0,38	0,57
C₃	0,40	0,14	0	0,35	- 0,38	- 0,27	0,32	- 0,61
C₄	0,31	- 0,19	0	0,16	- 0,3	- 0,49	- 0,56	0,39

HO

BV

De même, pour la molécule de 2-méthylprop-2-éнал,



Énergie	$\alpha + 2,4 \beta$	$\alpha + 1,7 \beta$	$\alpha + 0,86 \beta$	$\alpha - 0,36 \beta$	$\alpha - 1,6 \beta$
O	0,19	0,71	0,47	- 0,44	- 0,21
C₁	0,26	0,51	- 0,77	0,60	0,56
C₂	0,43	0,18	- 0,53	0,23	- 0,67
C₃	0,18	0,10	- 0,62	- 0,63	0,42

HO

BV

- D25.** Indiquer l'interaction prédominante entre ces orbitales. Justifier.
D26. Justifier le fait que le composé **[12]** est le produit majoritaire de cette réaction.