

Le (+/-)-Kempène-2 est un diterpène tétracyclique isolé des sécrétions de défense émises par les termites soldats *Nasutitermitinae*. Deux étapes de la synthèse proposée par William G. Dauben *et al.* font intervenir une hydroboration dont l'une utilise un dialkylborane à la place du borane. L'hydroboration des alcènes trouve de nombreuses applications en synthèse organique, car elle présente une régiosélectivité et une stéréosélectivité intéressante. Largement étudiée par H.C. Brown, elle lui a valu le prix Nobel de chimie en 1979.

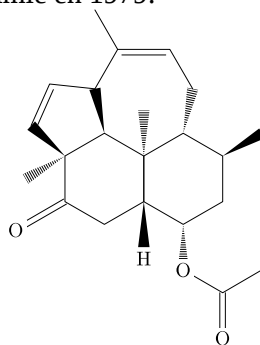


Figure 9 (+/-)-Kempène-2

Une étude de la régiosélectivité et de la stéréosélectivité ainsi qu'une étude cinétique de la réaction d'hydroboration sont abordées en préliminaire de la synthèse du (+/-)-Kempène-2.

II.A – Étude de la réaction d'hydroboration des alcènes

II.A.1) Régiosélectivité de la réaction d'hydroboration des alcènes

Diverses expériences ont été réalisées afin d'étudier la régiosélectivité de la réaction d'hydroboration. Quelques résultats obtenus par Herbert C. Brown et son équipe entre 1960 et 1981, sont rassemblés dans le tableau 3 qui donne la proportion a/b des régioisomères borés formés :

$$a/b = \frac{\text{quantité de matière de produit dans lequel le bore est fixé sur l'atome de carbone a}}{\text{quantité de matière de produit dans lequel le bore est fixé sur l'atome de carbone b}}$$

Expérience	Alcène	Réactif	Rapport a/b
1		BH ₃	94/6 [1]
2		BH ₃	99/1 [1]
3		BH ₃	58/42 [1]
4		BH ₃	81/19 [3]
5		BH ₃	93/7 [3]
6		BH ₃	66/34 [3]

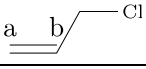
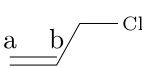
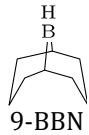
7		BH ₃	60/40 [5]
8		 9-BBN	99/1 [5]

Tableau 3 Résultats expérimentaux relatifs à la régiosélectivité de l'hydroboration de différents alcènes

Q 25. Représenter une structure de Lewis du borane, BH₃ et justifier sa géométrie.

Q 26. Déterminer les informations apportées par les expériences 1, 2 et 3 sur la réaction d'hydroboration.

Q 27. Déterminer les informations apportées par les expériences 4, 5 et 6 sur la réaction d'hydroboration ; on pourra examiner les effets électroniques.

Q 28. Déterminer les informations apportées par les expériences 7 et 8 sur la réaction d'hydroboration. L'hydroboration des alcènes étant sous contrôle cinétique, un contrôle frontalier de la réaction est envisageable.

Q 29. Citer l'orbitale frontalière de l'alcène que l'on doit prendre en considération pour cette étude.

Le tableau 4 donne la valeur absolue du coefficient de la combinaison linéaire dans l'orbitale frontalière concernée sur les carbones a et b de l'alcène mis en œuvre dans les expériences numérotées de 1 à 7.

Alcène de l'expérience n°	1	2	3	4	5	6	7
Carbone a	0,473	0,519	0,391	0,157	0,106	0,181	0,322
Carbone b	0,355	0,333	0,407	? 079	0,036	0,111	0,270

Tableau 4 Valeur absolue du coefficient de la combinaison linéaire dans l'orbitale frontalière concernée sur les carbones a et b de l'alcène (source : logiciel ChimPackPro)

Q 30. Conclure, en argumentant, quant à la validité de l'hypothèse d'un contrôle frontalier pour la réaction d'hydroboration.

II.A.2) Stéréosélectivité de la réaction d'hydroboration des alcènes

L'aspect stéréochimique de la réaction d'hydroboration a été étudié sur 4 alcènes deutérés : le (E)-1,2-didéutérohex-1-ène noté E-1, le (Z)-1,2-didéutérohex-1-ène noté Z-1, le (E)-1-déutérohex-1-ène noté E-2, le (Z)-1-déutérohex-1-ène noté Z-2.

Le deutérium, de symbole D, est un isotope de l'hydrogène, qui n'est pas observé en RMN ¹H. En nomenclature officielle, il est désigné par le préfixe deutéro. Pour les règles CIP, le deutérium est prioritaire devant l'hydrogène.

L'hydroboration de E-1 et Z-1 est réalisée par le dicyclohexylborane HB(Cy)₂. L'hydroboration de E-2 et de Z-2 est réalisée par le dicyclohexylborane deutéré DB(Cy)₂. Le protocole mis en œuvre permet d'obtenir, pour chacun des alcènes étudiés, un unique mélange racémique du régioisomère boré majoritaire qui est étudié par RMN ¹H. Le tableau 5 rassemble les résultats obtenus.

Expérience	Réactif	Alcène	Mélange racémique	Constante de couplage du doublet du produit obtenu
1	HB(Cy) ₂	E-1	3	3,6 Hz
2	HB(Cy) ₂	Z-1	4	12,4 Hz
3	DB(Cy) ₂	E-2	4	12,4 Hz
4	DB(Cy) ₂	Z-2	3	3,6 Hz

Tableau 5 Valeur absolue du coefficient de la combinaison linéaire dans l'orbitale frontalière concernée sur les carbones a et b de l'alcène (source : logiciel ChimPackPro)

Q 31. Dessiner une représentation topologique spatiale en représentation de Cram des quatre stéréoisomères obtenus à l'issue des deux transformations étudiées sans attribuer les mélanges racémiques 3 ou 4 correspondants. Préciser les relations de stéréoisométrie qui les lient.

Q 32. Représenter la projection de Newman d'un des quatre stéréoisomères dans la conformation la plus stable.

La valeur de la constante de couplage J entre deux protons liés à deux atomes de carbone C et C' voisins dépend de l'angle dièdre Φ entre les plans définis par les liaisons C'-C-H et C-C'-H'. Des calculs effectués par Karplus ont permis d'établir la courbe donnant la valeur de la constante de couplage J en fonction de la valeur de l'angle dièdre Φ . La courbe de Karplus est reproduite en figure 10.

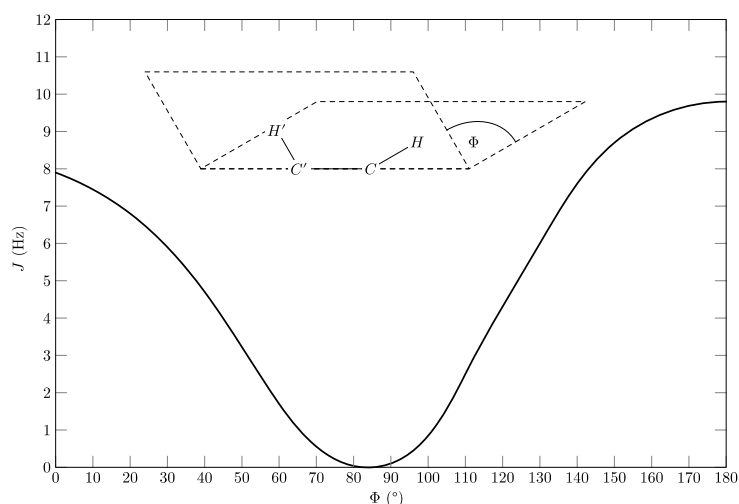


Figure 10 Courbe de Karplus [8]

Q 33. En supposant la présence exclusive de la conformation la plus stable et en s'appuyant sur la courbe de Karplus, attribuer précisément la composition des mélanges racémiques 3 et 4.

Q 34. Conclure si l'hydroboration des alcènes est une addition *syn* ou *anti* et si elle est stéréospécifique.

II.A.3) Étude cinétique d'une réaction d'hydroboration

L'étude cinétique porte sur la réaction du disiamylborane, HB(sia)_2 , sur les cycloalcènes à 0 °C [2].

a) Préparation de la solution de disiamylborane HB(sia)_2

Les solutions de disiamylborane n'étant pas stables, elles doivent être utilisées *in situ* juste après leur préparation.

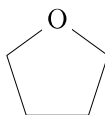


Figure 11 Tétrahydrofurane

Dans un bicol de 200 mL parfaitement sec, parcouru par un courant de diazote, sont introduits 20,00 mL d'une solution de 2-méthylbut-2-ène dans le tétrahydrofurane (THF, figure 11) anhydre à la concentration de $6,00 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$. Le ballon est refroidi à -20°C et un volume de 24,30 mL de solution de borane de concentration $2,47 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ dans le THF anhydre est additionné lentement. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 9 h afin d'atteindre un taux de transformation du 2-méthylbut-2-ène de 99 %. 85,5 mL de THF anhydre sont ensuite rajoutés au milieu réactionnel et la solution de disiamylborane dans le THF anhydre, ramenée à une température de -2°C , est prête à l'emploi pour les études cinétiques.

Q 35. Justifier le choix du solvant.

Q 36. Établir une représentation topologique du disiamylborane formé.

b) Étude cinétique de la réaction du disiamylborane sur le cyclopentène à 0 °C

Une solution de cyclopentène de concentration $3,00 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ dans le THF anhydre est préparée et maintenue à 0 °C.

Pour réaliser la transformation chimique intervenant entre le disiamylborane et le cyclopentène à 0 °C, 20,00 mL de la solution de cyclopentène sont ajoutés à la solution de disiamylborane. Pour suivre la transformation chimique, des prélèvements de 0,50 mL de solution sont réalisés à différentes dates t . Chaque échantillon prélevé est placé dans un tube à hémolyse contenant 0,10 mL de 1-décène et est ensuite stocké à -78 °C. Les échantillons sont analysés par la suite par chromatographie en phase vapeur. L'exploitation du chromatogramme permet d'accéder à la concentration en cyclopentène dans le milieu réactionnel. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 6.

t (s)	610	1270	1950	2530	4320	5820	7080	8760
[cyclopentène]	0,284	0,216	0,176	0,153	0,113	0,090	0,077	0,063

Tableau 6 Concentration du cyclopentène à différentes dates t au cours de la transformation chimique intervenant entre le disiamylborane ($\text{HB}(\text{sia})_2$) et le cyclopentène à 0 °C

Q 37. Préciser le rôle du 1-décène dans les différents prélèvements.

Q 38. Justifier le fait que les conditions opératoires permettent la détermination de l'ordre global de la

Q 39. Déterminer l'ordre global de la réaction et la valeur de la constante cinétique de la réaction à la température de 0 °C.

Q 40. Donner une représentation topologique du produit obtenu à l'issue de la transformation.

c) Influence de la taille du cycle

L'étude précédente a été menée dans les mêmes conditions sur le cyclohexène et sur le cycloheptène. Le tableau 7 fournit les constantes cinétiques obtenues dans chaque étude.

composé	cyclohexène	Cycloheptène
k ($\text{L mol}^{-1} \text{s}^{-1}$)	13×10^{-6}	72×10^{-4}

Tableau 7 Constantes cinétiques de la réaction du disiamylborane sur différents cycloalcènes à 0 °C

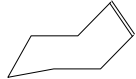
Composé	cyclopentène	cyclohexène	Cycloheptène
Conformation la plus stable			

Tableau 8 Représentation des cycloalcènes dans la conformation la plus stable

Q 41. Proposer une interprétation des faits expérimentaux.

II.A.4) Conclusion sur l'étude de la réaction d'hydroboration des alcènes

Q 42. En faisant référence à l'ensemble des résultats expérimentaux, proposer, sur un exemple pertinent, un mécanisme réactionnel pour la réaction d'hydroboration des alcènes par le borane et donner l'allure du profil énergétique correspondant.

II.B – Synthèse du (+/-)-Kempène-2~ à partir de la 2,6-diméthylbenzoquinone 1

Une analyse rétrosynthétique proposée par Melanie Schubert et Peter Metz [10] met en évidence la nécessité de former en premier lieu la jonction de cycle entre les cycles à 6 chaînons (figure 12).

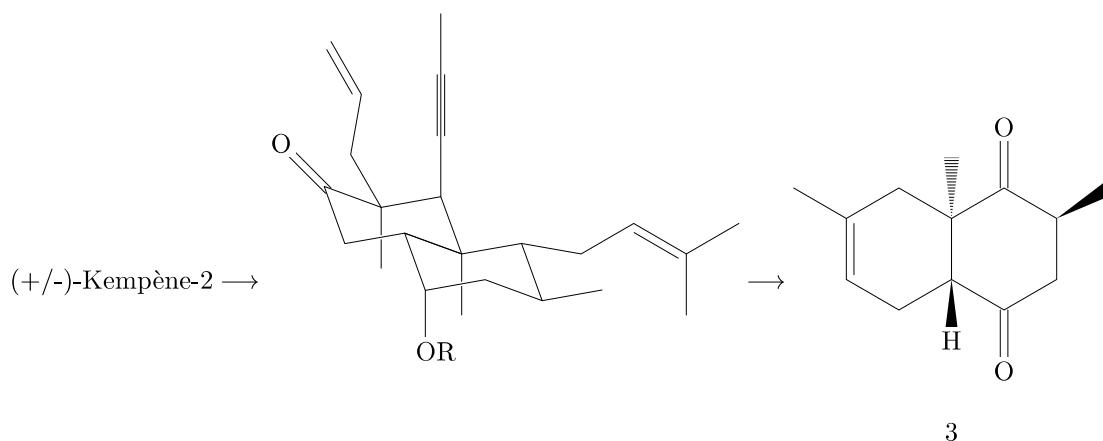


Figure 12

C'est également la première étape de la synthèse du (+/-)-Kempène-2 proposée par William G. Dauben *et al.* [6] qui est l'objet de l'étude qui suit. Une première transformation permet l'obtention du composé 2 à partir du composé 1 (figure 13).

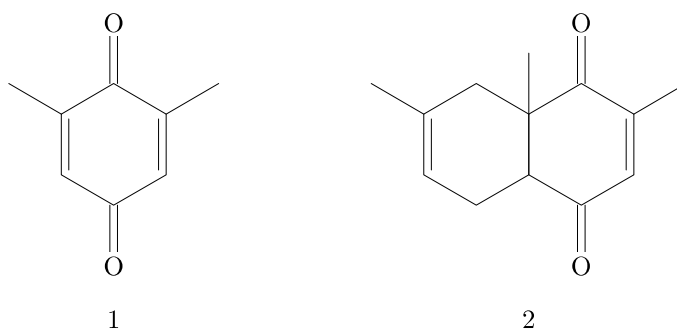


Figure 13 Composés 1 et 2

Q 43. Proposer un réactif permettant l'obtention du composé 2 à partir du composé 1.

Q 44. Donner une représentation topologique spatiale du (ou des) stéréoisomère(s) du composé 2 obtenu(s).

Les stéréoisomères isolés sont ensuite chauffés à reflux dans de l'acide éthanoïque en présence de zinc. Le traitement du brut réactionnel permet d'obtenir le composé 3 (figure 12) avec un rendement de 13 % à partir du composé 1.

Q 45. À l'aide d'un ou de plusieurs réducteurs proposés dans le tableau 9 et de tout réactif jugé nécessaire, proposer une voie de synthèse multi-étapes permettant d'obtenir le composé 4 (figure 14) à partir du composé 3 sans se préoccuper de la stéréochimie.

Q 46. Indiquer le rôle du OBn dans la différenciation des fonctions cétones.

Une suite de réactions non explicitée ici permet d'obtenir le composé 5 (figure 15) à partir du composé 3 avec un rendement de 39 %.

Le composé 5 est ajouté à un équivalent de disiamylborane, HB(sia)_2 , dans le THF à 40 °C pendant 7 h puis le milieu est refroidi à 0 °C et du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 dans une solution de soude est rajouté. Le composé 6 est isolé avec un rendement de 82 %.

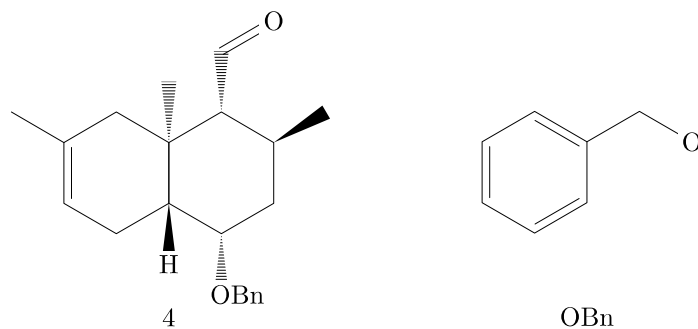


Figure 14 Composé 4

Réducteur	Caractéristiques
LiAlH_4	C'est un hydruire très général, il réduit en alcool la plupart des composés chimiques tels que les aldéhydes, les cétones, les acides carboxyliques et leurs dérivés, les nitriles. Il est peu sélectif.
NaBH_4	C'est un réducteur assez doux, qui permet de réduire les cétones, les aldéhydes et les chlorures d'acide en alcool. Les esters et autres dérivés d'acide réagissent lentement ou pas du tout.
DiBALH	Le DiBAL (aussi noté DiBALH , pour DiisobutylAluminiumHydride) est aussi un agent de réduction, mais pas aussi fort que LiAlH_4 , il est donc plus sélectif. Il permet en particulier de réduire un ester en aldéhyde.
L-Sélectride	La L-Sélectride® (trisiamylborohydruire de Lithium) est un agent réducteur très sélectif du fait de son encombrement stérique. Il conduit à des réductions régiosélectives et stéréosélectives des aldéhydes et des cétones en alcool. Une hydrolyse acide du milieu réactionnel permet d'obtenir l'alcool.

Tableau 9 Quelques réducteurs mis en œuvre en chimie organique et leurs caractéristiques [9]

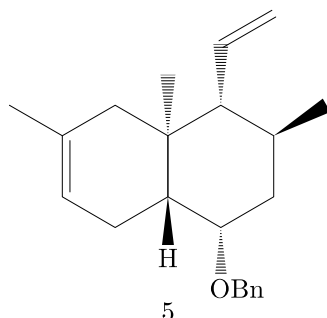


Figure 15 Composé 5

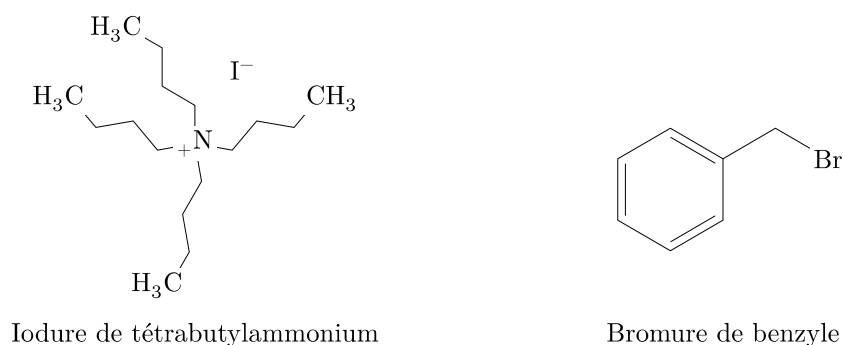


Figure 16

Le composé 6 est ensuite placé pendant 48 h dans une solution d'hydruire de sodium NaH dans le THF en présence d'un équivalent de bromure de benzyle BnBr et d'iodure de tétrabutylammonium pour conduire au composé 7 avec un rendement de 98 %.

Le composé 7 est mis en présence de borane dans le THF à 0 °C pendant 6 h puis du peroxyde d'hydrogène dans une solution de soude est rajouté. Le composé 8 est isolé avec un rendement de 77 %.

Une suite de réactions non explicitée ici permet d'obtenir le composé 9 (figure 17) avec un rendement de 53 %.

Q 47. Compte tenu de la régiosélectivité de la réaction d'hydroboration des alcènes, proposer une représentation topologique spatiale pour les composés 6 et 7.

Q 48. Indiquer le rôle de l'iodure de tétrabutylammonium dans l'obtention du composé 7.

Q 49. Donner une représentation topologique spatiale du composé 8.

Q 50. Commenter le choix des réactifs borés dans les deux hydroborations.

Le composé 9, placé dans le toluène en présence de EtAlCl_2 et d'un équivalent de 2-méthylbut-1,3-diène (ou isoprène), est chauffé à 80 °C pendant 24 h. Le composé 10 est isolé avec un rendement de 66 %.

Une suite de réactions non explicitée ici permet d'obtenir le composé 11 (figure 17) à partir du composé 10 avec un rendement de 68 %.

Le composé 11 est placé en présence d'isopropylamidure de lithium (LDA) dans le THF pour conduire au composé 12 après traitement du brut réactionnel. Le composé 12, de formule brute $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_5$, est un composé tricyclique présentant deux cycles à 6 atomes de carbone et un cycle à 5 atomes de carbone.

Le composé 12 est chauffé à 80 °C pendant deux heures dans le benzène en présence d'une quantité catalytique d'acide paratoluène sulfonique (APTS). Le composé 13 (figure 17) est isolé avec un rendement de 61 % (passage de 12 à 13).

Le composé 13 mis en présence de chlorure d'éthanoyle dans la pyridine conduit au composé 14 qui est isolé avec un rendement de 66 %.

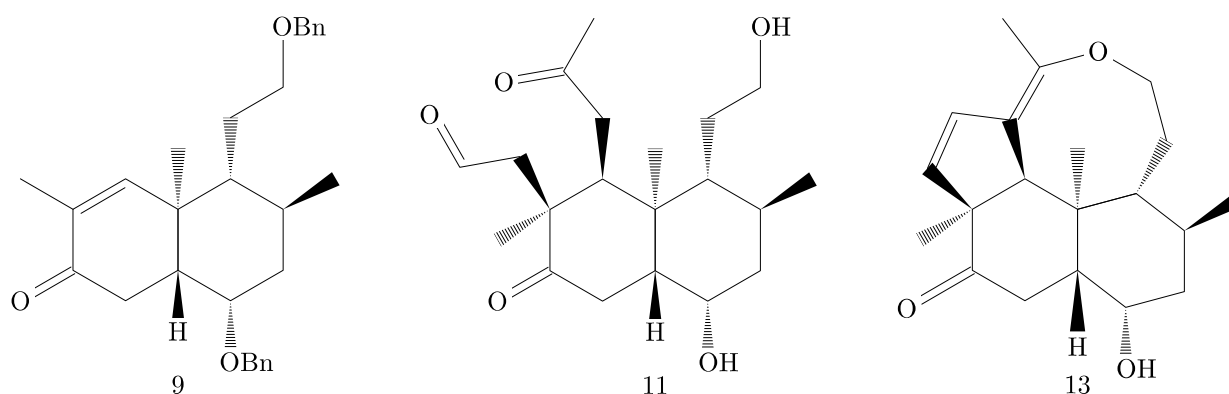


Figure 17 Les composés 9, 11 et 13

Q 51. En supposant que la transformation du composé 9 en composé 10 est sous contrôle frontalier, prévoir la régiosélectivité de la réaction.

Q 52. Indiquer le rôle du EtAlCl_2 utilisé lors de la transformation du composé 9 en composé 10.

Q 53. Donner une représentation topologique spatiale du composé 10 sachant que le stéréodescripteur des deux nouveaux centres stéréogènes est S.

Q 54. Donner une représentation topologique du composé 12.

Q 55. Proposer un mécanisme réactionnel pour le passage du composé 11 au composé 12 et justifier la régiosélectivité prenant place lors de la cyclisation.

Q 56. Proposer un mécanisme réactionnel pour le passage du composé 12 au composé 13 sachant qu'il y a formation d'un hémiacétal cyclique intermédiaire.

Q 57. Donner une représentation topologique spatiale du composé 14.

Une suite de transformations non détaillées ici permet la formation du (+/-)-Kempène-2 avec un rendement de 13 % à partir du composé 14.

Q 58. Déterminer la valeur du rendement de cette synthèse. Commenter.

Données

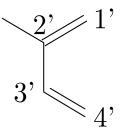
Constantes physiques

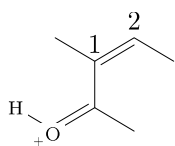
Constante d'Avogadro	$N_A = 6,02 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
Constante des gaz parfaits	$R = 8,314 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$

Constantes d'acidité à 298 K

	$\text{NH}_4^+(\text{aq})/\text{NH}_3(\text{aq})$	$\text{H}_2\text{CO}_3(\text{aq})/\text{HCO}_3^-(\text{aq})$	$\text{HCO}_3^-(\text{aq})/\text{CO}_3^{2-}(\text{aq})$
$\text{p}K_A$	9,2	6,2	10,3

Énergie des orbitales frontalières et valeur absolue des coefficients dans la combinaison linéaire de l'orbitale frontalière (calculs effectués avec le logiciel ChimPackPro)

2-méthylbuta-1,3-diène ou isoprène			
		BV : 0,2 eV	HO : -9,6 eV
	C1'	0,275	0,390
	C2'	0,169	0,198
	C3'	0,148	0,123
	C4'	0,338	0,248

Modélisation du composé 9			
		BV : -6,3 eV	HO : -15,1 eV
	C1	0,011	0,404
	C2	0,339	0,201