

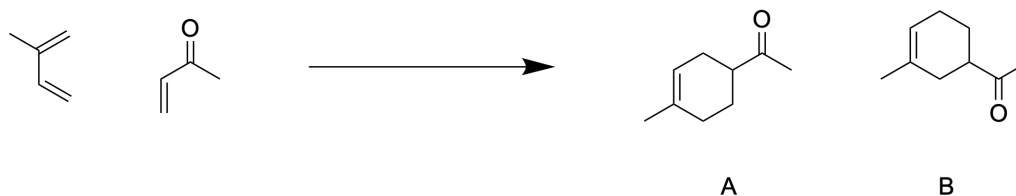
# DM4

A rendre lundi 14 Février

**Exercice 1 : Diels-Alder** Il existe de nombreux acides de Lewis utilisés couramment en synthèse organique, par exemple le trichlorure d'aluminium  $\text{AlCl}_3$ .

1. Sachant que le numéro atomique de l'aluminium est  $Z=13$ , proposer un schéma de Lewis de  $\text{AlCl}_3$  et justifier que ce composé est bien un acide de Lewis.

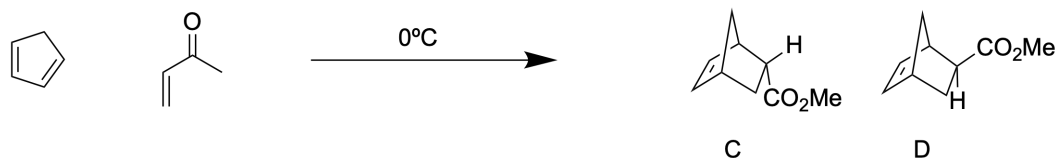
Du fait de cette propriété, le trichlorure d'aluminium peut se fixer sur l'atome d'oxygène de la double liaison  $\text{C}=\text{O}$  (site base de Lewis) d'une fonction carbonyle ou ester. On étudie la réaction du 2-méthylbuta-1,3-diène sur la but-3-ènone, en absence ou en présence d'un catalyseur acide de Lewis ( $\text{SnCl}_4$  ici). On obtient les résultats expérimentaux suivants :



Conditions de réaction	Proportion de <b>A</b>	Proportion de <b>B</b>
Chauffage dans le toluène à $120^\circ\text{C}$ en tube scellé	71 %	29 %
En présence d'une quantité catalytique de $\text{SnCl}_4$ à $0^\circ\text{C}$	93 %	7%

2. Sous quelle forme sont obtenus les produits **A** et **B** ?
3. Identifier le diène et le diéophile de cette réaction.
4. Justifier la régiosélectivité observée (on pourra s'aider des données en Annexe).
5. Quel aspect des conditions opératoires tend à prouver le caractère catalyseur de  $\text{SnCl}_4$  ?
6. Comparer les proportions de chaque produit, en absence et en présence de  $\text{SnCl}_4$ . Quel type de sélectivité est ici améliorée ?

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



Conditions de réaction	Proportion de <b>C</b>	Proportion de <b>D</b>
Sans $\text{AlCl}_3$	88 %	12 %
Avec $\text{AlCl}_3$	96 %	4 %

7. Sous quelle forme sont obtenus les produits **C** et **D** ?
8. Nommer les produits **C** et **D** pour les distinguer.

9. Dessiner tous les stéréoisomères obtenus et préciser leurs relations de stéréochimie.
10. Comparer les proportions de chaque produit, en absence et en présence de  $\text{AlCl}_3$ . Quel type de sélectivité est ici améliorée ?

On souhaite enfin justifier ces résultats dans le cadre de la théorie des orbitales frontalières, à l'aide des données fournies en Annexe. Pour simplifier l'étude, les catalyseurs sont tous modélisés par un cation métallique  $\text{M}^+$ , les diénophiles sont modélisés par le prop-2-èneal (acroléine).

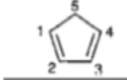
11. Justifier que les acides de Lewis soient des catalyseurs. On privilégiera les schémas aux longues phrases.
12. Dans la première série d'expériences, justifier les proportions obtenues de chaque produit en absence de catalyseur, puis leur évolution en présence de catalyseur.
13. Dans la deuxième série d'expériences, justifier les proportions obtenues de chaque produit en absence de catalyseur, puis leur évolution en présence de catalyseur.

#### Annexe :

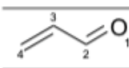
- 2-méthylbuta-1,3-diène :

	E	$\text{C}_1$	$\text{C}_2$	$\text{C}_3$	$\text{C}_4$	$\text{C}_5$
HO	$\alpha + 0,57 \beta$	0,65	0,37	-0,31	-0,55	-0,18
BV	$\alpha - 0,64 \beta$	0,56	-0,36	-0,40	0,62	0,10

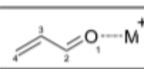
- Cyclopentadiène :

	E	$\text{C}_1$	$\text{C}_2$	$\text{C}_3$	$\text{C}_4$	$\text{C}_5$
HO	$\alpha + 0,62 \beta$	0,60	0,37	-0,37	-0,60	0
BV	$\alpha - 0,87 \beta$	0,60	-0,32	-0,32	0,60	-0,29

- Acroléine :

	E	$\text{O}_1$	$\text{C}_2$	$\text{C}_3$	$\text{C}_4$
HO	$\alpha + \beta$	0,58	0,00	-0,58	-0,58
BV	$\alpha - 0,35 \beta$	0,43	-0,58	-0,23	0,66

- Acroléine liée au cation métallique :

	E	$\text{O}_1$	$\text{C}_2$	$\text{C}_3$	$\text{C}_4$
HO	$\alpha + 1,3 \beta$	0,35	-0,32	-0,69	-0,55
BV	$\alpha - 0,15 \beta$	0,25	-0,67	-0,10	0,69

**Exercice 2 : Synthèse de la (+)-lupinine** La (+)-lupinine et le (-)-épiquinamide sont deux alcaloïdes quinolizidiniques (figure 1). La (+)-lupinine est présente dans les plantes de la famille des Fabacées comme le lupin. Le (-)-épiquinamide quant à lui est extrait de la peau de *Epipedobates tricolor*, petite grenouille de la forêt amazonienne. C'est un antagoniste des récepteurs nicotiniques.

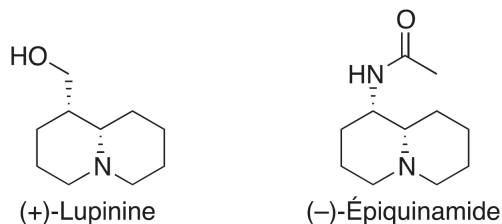


FIGURE 1

Une synthèse asymétrique de ces deux alcaloïdes impliquant des réactions d'hydroformylation a récemment été décrite conjointement par les groupes de Bernhard Breit et André Mann (*Organic Letters* **2010**, 12 (3), 528–531).

La synthèse de la (+)-lupinine débute par la préparation d'une oxazolidinone **6** obtenue à partir du (+)-phénylalaninol selon la séquence réactionnelle suivante (figure 2) :

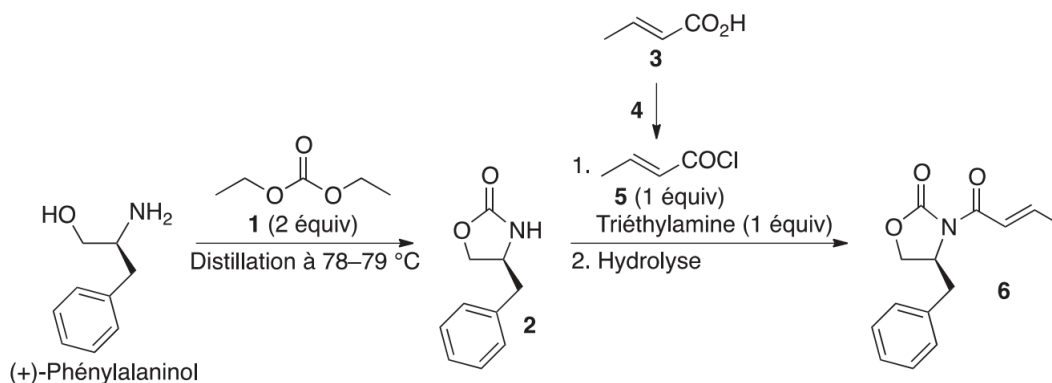
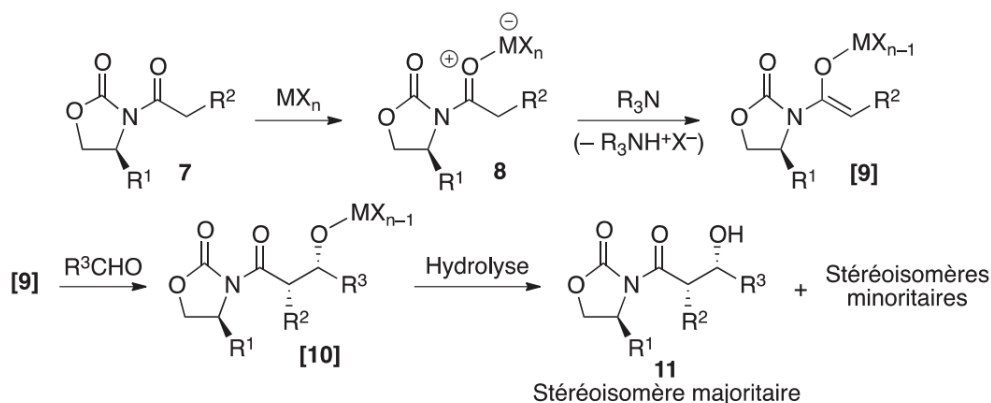


FIGURE 2

1. Le composé **2** est obtenu en faisant réagir le (+)-phénylalaninol avec le carbonate de diéthyle **1**. Au cours de la réaction, un liquide incolore est distillé à une température de 78–79 °C. Identifier ce liquide et justifier l'intérêt de la distillation.
2. Proposer un réactif **4** pour transformer l'acide crotonique **3** en chlorure d'acide **5**. Justifier l'intérêt de cette transformation.

L'aldolisation stéréosélective d'Evans, réaction très utilisée en synthèse organique, consiste en l'addition d'un énolate d'oxazolidinone chirale de configuration *Z* sur un aldéhyde :



L'aldolisation d'Evans est conduite en présence d'un acide de Lewis MX<sub>n</sub> qui facilite la formation de l'énolate *Z* **[9]** par déprotonation avec une amine tertiaire. Après hydrolyse, le composé **11** est isolé avec une excellente stéréosélectivité.

FIGURE 3 L'aldolisation stéréosélective d'Evans

La suite de la synthèse comporte une aldolisation stéréosélective d'Evans (figure 3) au cours de laquelle l'oxazolidinone **6** est transformée en composé **13** (figure 4) :

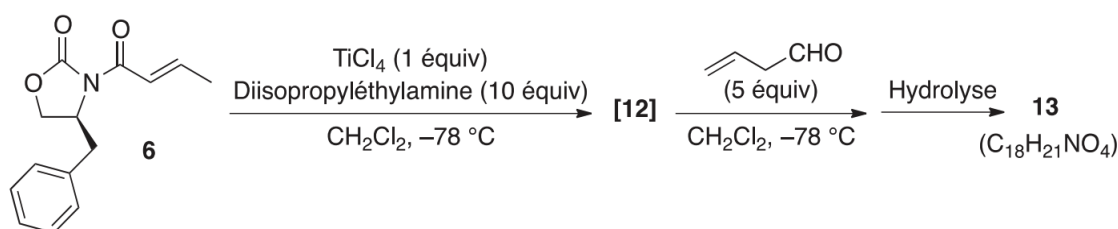


FIGURE 4

- Quels sont les atomes d'hydrogène les plus acides de l'oxazolidinone **6** ? Justifier la réponse en écrivant les structures appropriées.
- Représenter l'énolate **[12]**.
- Représenter le stéréoisomère **13** obtenu majoritairement. Proposer un schéma mécanistique rendant compte de sa formation à partir de l'énolate **[12]**. On ne s'intéressera pas à la stéréosélectivité de la réaction.
- Combien de stéréoisomères minoritaires sont obtenus lors de la formation du composé **13** ? Justifier la réponse. Les représenter et nommer leur(s) relation(s).
- Quel stéréoisomère majoritaire serait obtenu selon la même séquence réactionnelle en partant de l'énantiomère de l'oxazolidinone **6** ? Justifier la réponse.

Dans une synthèse, le groupe hydroxyle de la fonction alcool peut être protégé, par exemple sous forme d'éther de benzyle ou d'éther silylé, *via* des réactions de type  $S_N2$ . La fonction alcool peut facilement être régénérée par hydrogénolyse ( $H_2$  en présence d'un catalyseur métallique) de l'éther de benzyle, ou par l'action d'ions fluorure sur l'éther silylé :

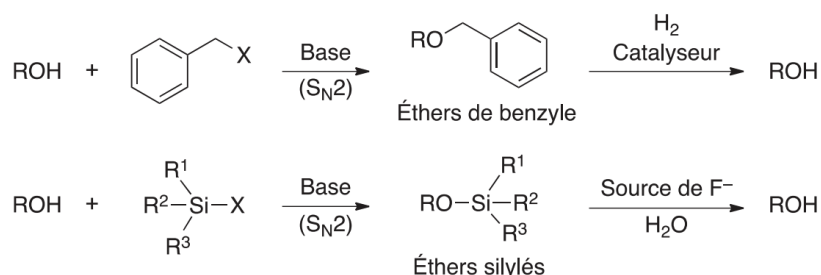


FIGURE 5 Protection de la fonction alcool

La synthèse se poursuit à partir du composé **13** qui est transformé en (+)-lupinine selon la séquence réactionnelle suivante (Figure 6) :

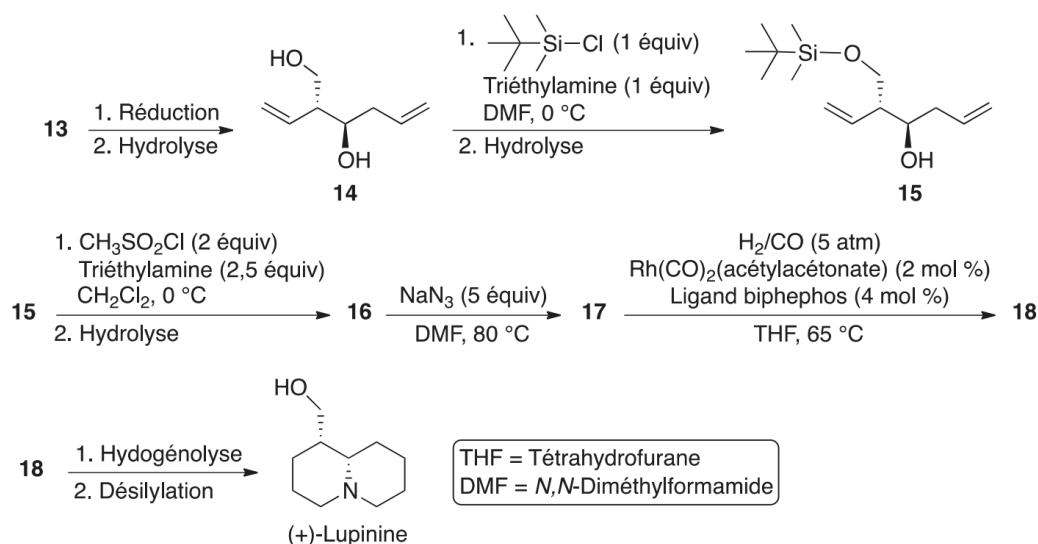


FIGURE 6

8. Proposer une interprétation à l'excellente sélectivité observée lors de la monoprotection du diol **14** sous forme d'éther silylé **15**.
9. Représenter le composé **16**. Quelle est l'utilité de sa formation ?
10. La réaction du composé **16** avec l'azoture de sodium ( $NaN_3$ ) a lieu selon un mécanisme  $S_N2$ . Représenter le produit **17** en justifiant la réponse.
11. L'hydroformylation est une voie de synthèse pour produire des aldéhydes ( $RCH_2CH_2CHO$ ) à partir d'alcènes terminaux ( $RCH=CH_2$ ). Elle est conduite sous atmosphère de  $CO$  et  $H_2$  en présence de catalyseurs et de ligands. Représenter le produit **18** issu de l'hydroformylation du composé **17**.

Le composé **18** est analysé par spectroscopie infrarouge (IR) et par spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire du proton (RMN  $^1H$ ) à 400 MHz dans le chloroforme deutéré ( $CDCl_3$ ). Les spectres obtenus présentent, entre autres :

- en IR : une bande d'absorption intense à  $1\,725\text{ cm}^{-1}$  ;
  - en RMN  $^1H$  : deux signaux triplets intégrant chacun pour un hydrogène avec une constante de couplage  $^3J = 1,4\text{ Hz}$  aux déplacements chimiques  $\delta = 9,80$  et  $9,78$  ppm (partie par million).
12. Proposer une attribution à la bande d'absorption observée sur le spectre IR du composé **18**.
  13. Expliquer pourquoi la protection sous forme d'éther silylé a été préférée à la protection sous forme d'éther de benzyle dans cette séquence (figure 5).