



CHAPITRE N° 07

RÉACTIVITÉ DES COMPOSÉS CARBONYLÉS

TABLE DES MATIÈRES

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Équilibres de tautomérie aldo-énolique et céto-énolique | 1 |
| 2 | Réactivité des anions énolate | 3 |
| 2.1 | Nucléophilie des anions énolate | 3 |
| 2.2 | Énolate thermodynamique, énolate cinétique | 4 |
| 3 | Condensations aldoliques | 5 |
| 3.1 | Réactions d'aldolisation et de céto-lisation | 5 |
| 3.2 | Condensation aldolique croisée | 7 |
| 3.2.1 | Réactivité comparée des aldéhydes et des cétones | 8 |
| 3.2.2 | Limitier la formation de produits secondaires | 9 |
| 4 | Réaction de crotonisation des β -hydroxycarbonyles | 12 |
| 5 | Réactivité des composés carbonyles (α, β)-insaturés | 15 |
| 5.1 | Compétition entre addition nucléophile 1,2 et addition nucléophile 1,4 | 15 |
| 5.2 | Réaction de MICHAEL | 16 |
| | À l'issue de ce cours | 19 |

1. ÉQUILIBRES DE TAUTOMÉRIE ALDO-ÉNOLIQUE ET CÉTO-ÉNOLIQUE

Les **composés carbonyles** (ou, simplement, **carbonyles**) forment une large famille de composés organiques caractérisés par leur double-liaison C=O. On distingue :

- ▶ les **aldéhydes** : ces composés carbonyles sont caractérisés par un enchaînement R-C(=O)-H, avec -R une chaîne alkyle;
- ▶ les **cétones** : ces composés carbonyles sont caractérisés par un enchaînement R-C(=O)-R', avec -R et -R' deux chaînes alkyles.

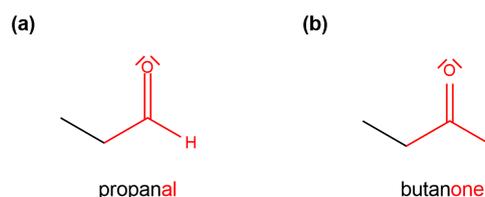


Fig. 1 – exemples de composés carbonyles : (a) un aldéhyde (le propanal $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CHO}$); (b) une cétone (la butanone $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_3$)

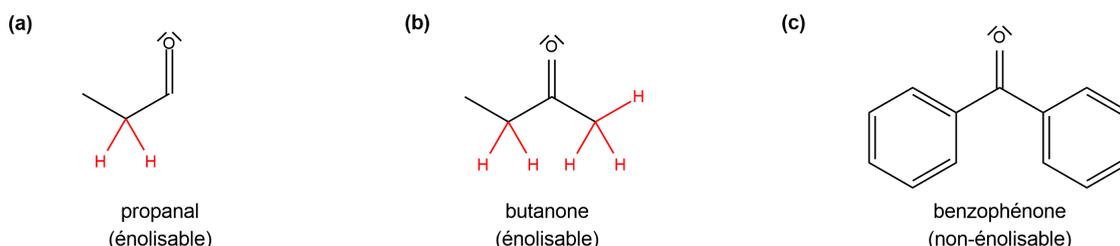


Fig. 2 – distinction entre les carbonyles énolisables et les carbonyles non-énolisables : (a) le propanal $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CHO}$ est énolisable; (b) la butanone $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_3$ est énolisable; (c) la benzophénone Ph-CO-Ph n'est pas énolisable

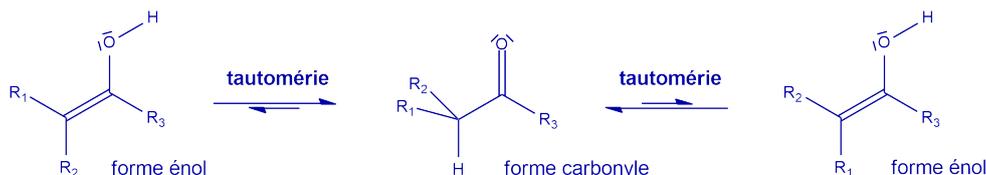
Les **carbonyles énolisables** sont caractérisés par la présence d'un (ou plusieurs) proton(s) situé(s) en position relative α par rapport à la fonction carbonyle (c'est-à-dire sur l'un des deux atomes de carbone directement voisin du groupement C=O). Ils peuvent exister sous deux formes en équilibre :

- ▶ la forme « carbonyle » (aldéhyde ou cétone) $\text{CR}_1\text{R}_2\text{H}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_3$ ($-\text{R}_i$ est un atome d'hydrogène ou une chaîne alkyle) ;
- ▶ la forme « énol » $\text{CR}_1\text{R}_2=\text{C}(\text{OH})-\text{R}_3$ ($-\text{R}_i$ est un atome d'hydrogène ou une chaîne alkyle).

L'équilibre entre ces deux formes est appelé **tautomérie aldo-énolique** (pour les aldéhydes) ou **tautomérie céto-énolique** (pour les cétones) :

Tautomérie aldo-énolique, tautomérie céto-énolique

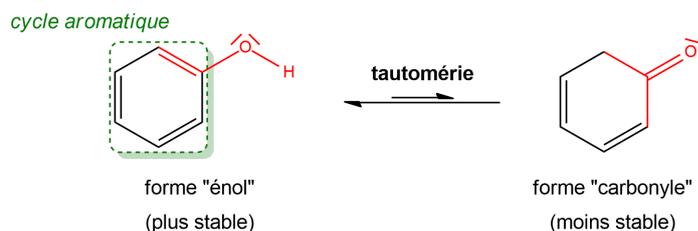
Les composés carbonyles énolisables sont en équilibre avec leur forme « énol » par tautomérie (aldo- ou) céto-énolique :



Nota : par abus, on parlera indifféremment de « tautomérie céto-énolique » pour les aldéhydes comme pour les cétones.

En règle générale, les études thermodynamiques démontrent que la forme « énol » est nettement moins stable que la forme « carbonyle » : l'équilibre de tautomérie céto-énolique est donc (généralement) très déplacé dans le sens de formation de la forme « carbonyle ». Cette « règle » admet cependant de nombreuses exceptions lorsque la forme « énol » est particulièrement stabilisée par des effets électroniques.

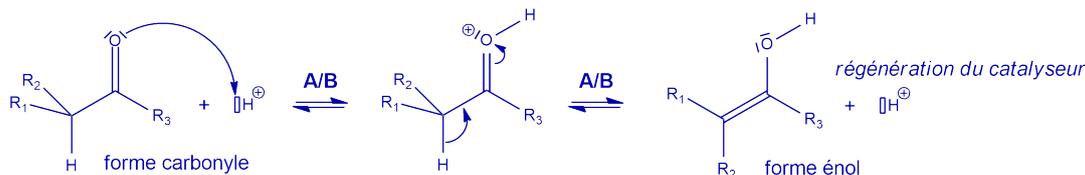
C'est notamment le cas des phénols : ces composés peuvent également être impliqués dans un équilibre de tautomérie céto-énolique. Cependant, la forme « énol » est largement plus stable que la forme « carbonyle » pour cette classe de composés en raison de la formation d'un cycle aromatique.



En l'absence de catalyseur, l'équilibre de tautomérie céto-énolique est très lent. Il peut cependant être catalysé :

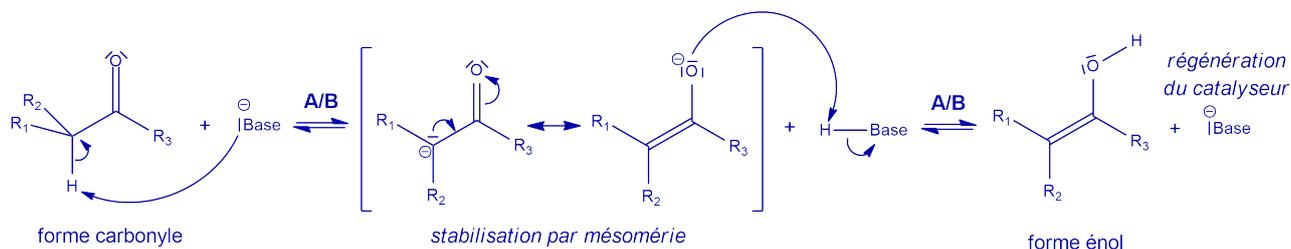
- ▶ en milieu acide (présence de protons H^+) :

Équilibre de tautomérie céto-énolique catalysé en milieu acide



- ▶ en milieu basique (présence d'une base Base^-) :

Équilibre de tautomérie céto-énolique catalysé en milieu basique



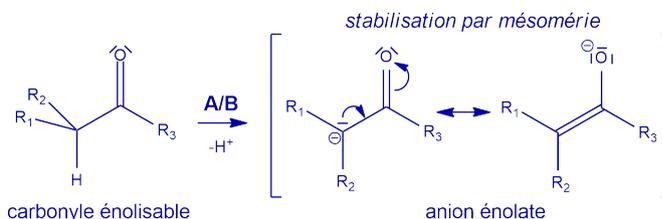
2. RÉACTIVITÉ DES ANIONS ÉNOLATE

2.1. Nucléophilie des anions énolate

L'équilibre de tautomérie entre la forme « carbonyle » et la forme « énol » d'un composé carbonyle repose sur le caractère acide du proton situé en position relative α de la fonction carbonyle. Le caractère acide de ce proton s'explique par la stabilisation par mésomérie de l'**anion énolate** (la base conjuguée du carbonyle énolisable) :

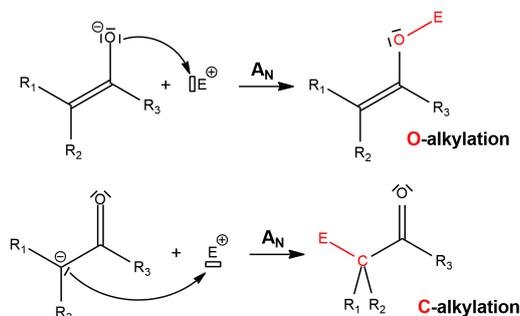
Acidité du (des) proton(s) en position relative α d'une fonction carbonyle

L'anion énolate conjugué à un carbonyle énolisable est stabilisé par mésomérie, conférant ainsi un caractère acide au proton situé en position relative α de la fonction carbonyle. Le couple acido-basique « composé carbonyle / anion énolate » possède un pK_a aux alentours de 18 pour les aldéhydes et de 20 pour les cétones.



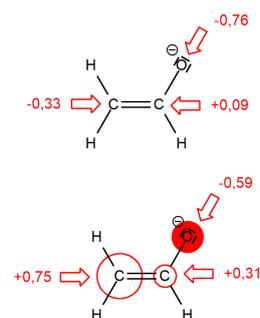
L'anion énolate obtenu par déprotonation d'un carbonyle énolisable présente des propriétés de nucléophilie mises en évidence par ses différentes formes mésomères. On peut donc envisager deux réactivités différentes entre un anion énolate et un composé jouant le rôle d'électrophile :

- ▶ l'atome d'oxygène de la fonction énolate constitue un site nucléophile. Celui-ci peut donc réagir avec un site électrophile pour conduire à une réaction d'**O-alkylation** :
- ▶ l'atome de carbone situé en position relative α de la fonction carbonyle constitue un site nucléophile. Celui-ci peut donc réagir avec un site électrophile pour conduire à une réaction de **C-alkylation** :



Afin d'anticiper le site nucléophile de l'anion énolate le plus susceptible de réagir lors d'une addition nucléophile, on considère l'anion éthénolate $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}^-$ en tant que composé-modèle pour la réaction d'un anion énolate sur un site électrophile. À l'aide d'un outil numérique permettant de simuler les orbitales moléculaires de l'anion éthénolate $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}^-$, on obtient les résultats suivants :

- ▶ contrôle de charges : la charge partielle négative la plus marquée est portée par l'atome d'oxygène O de l'anion éthénolate. Sous contrôle de charges, on s'attend donc à ce qu'un anion énolate soit impliqué dans des réactions d'O-alkylation en tant que nucléophile ;
- ▶ contrôle orbitalaire : dans la HO de l'anion éthénolate, le lobe le plus développé est situé sur l'atome de carbone C en position relative α de la fonction carbonyle. Sous contrôle orbitalaire, on s'attend donc à ce qu'un anion énolate soit impliqué dans des réactions de C-alkylation en tant que nucléophile.



Selon les conditions opératoires, les deux types d'alkylation sont donc envisageables selon que la réaction se déroule sous contrôle de charges (ce qui conduit à une O-alkylation) ou sous contrôle orbitalaire (ce qui conduit à une C-alkylation). On admettra que, dans les conditions opératoires rencontrées usuellement, la réaction entre un anion énolate et un site électrophile se déroule sous contrôle orbitalaire et conduit donc à l'obtention du produit issu de la C-alkylation.

Compétition entre O-alkylation et C-alkylation

Dans les conditions opératoires rencontrées usuellement, l'anion énolate réagit par son site nucléophile situé sur l'atome de carbone C en position relative α de la fonction carbonyle (C-alkylation). On ne considérera donc que les réactions de C-alkylation par les anions énolate.

Nota : le modèle de PEARSON (ou théorie HSAB pour « Hard and Soft Acids and Bases ») permet d'anticiper la nature du contrôle cinétique mis en jeu lors d'une réaction chimique – en particulier, il permet de prévoir si la réaction aura tendance à se dérouler sous contrôle de charges ou sous contrôle orbitalaire. En l'absence de conditions opératoires très particulières, ce modèle confirme la

tendance des anions énolate à réagir par C-alkylation. On pourrait donc valider nos hypothèses de travail à l'aide d'outils dépassant (malheureusement) le cadre de la CPGE.

2.2. Énolate thermodynamique, énolate cinétique

Lorsque le carbonyle énolisable présente plusieurs protons acides en position relative α de la fonction carbonyle, la question de la régiosélectivité observée lors de la formation de l'énolate peut être soulevée. On distingue alors :

- ▶ l'**énolate thermodynamique** : il s'agit de l'énolate le plus stable (obtenu sous contrôle thermodynamique) ;
- ▶ l'**énolate cinétique** : il s'agit de l'énolate formé le plus rapidement (obtenu sous contrôle cinétique).

Énolate thermodynamique, énolate cinétique

L'énolate thermodynamique est l'énolate le plus stable. Sa formation est favorisée par :

- ▶ l'utilisation d'une base faible (afin de rendre la réaction acido-basique réversible) ;
- ▶ un travail à « haute » température (ce qui permet l'établissement d'un équilibre carbonyle énolisable \rightleftharpoons énolate).

En l'absence de mésomérie, l'énolate thermodynamique est l'énolate présentant la double-liaison C=C la plus substituée.

L'énolate cinétique est l'énolate formé le plus rapidement. Sa formation est favorisée par :

- ▶ l'utilisation d'une base forte (afin de rendre la réaction acido-basique non-réversible) ;
- ▶ un travail à « basse » température (ce qui empêche l'établissement d'un équilibre carbonyle énolisable \rightleftharpoons énolate).

L'énolate cinétique est l'énolate issu de l'attaque de la base sur le proton acide situé sur l'atome de carbone C en position relative α du groupement carbonyle le moins encombré (minimisation de la gêne stérique).

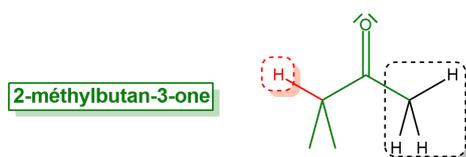
ATTENTION

Les notions d'énolate thermodynamique et d'énolate cinétique ne sont pas antagonistes mais désignent deux concepts indépendants. Parmi les énolates pouvant être formés à partir d'un carbonyle énolisable, un énolate donné peut être l'énolate thermodynamique et/ou l'énolate cinétique ; il peut également n'être ni l'un, ni l'autre.

Application

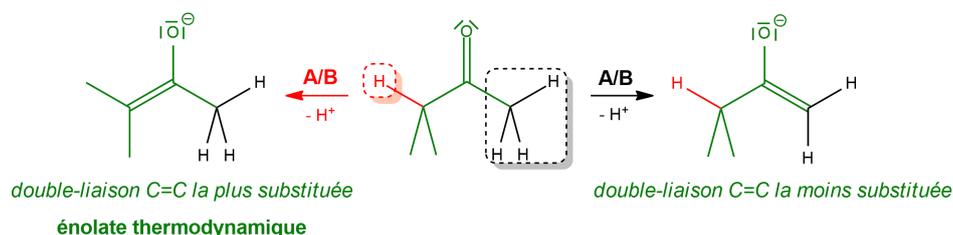
On considère la 3-méthylbutan-2-one.

- ▶ Représenter ce composé et identifier son (ses) proton(s) acide(s).



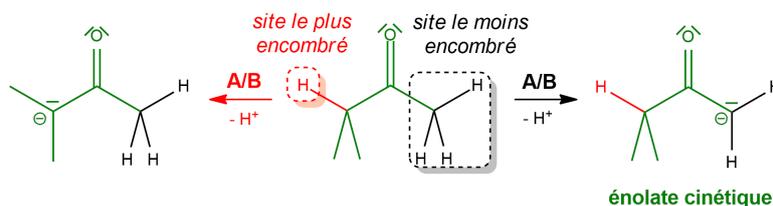
- ▶ Représenter l'énolate thermodynamique obtenu à partir de la 3-méthylbutan-2-one. Proposer des conditions opératoires permettant d'obtenir préférentiellement cet énolate.

On peut obtenir préférentiellement l'énolate thermodynamique en travaillant dans des conditions opératoires permettant l'établissement d'un équilibre acido-basique (base faible, comme par exemple $^t\text{BuOK}$ dans $^t\text{BuOH}$, et chauffage à reflux) :



► Représenter l'énolate cinétique obtenu à partir de la 3-méthylbutan-2-one. Proposer des conditions opératoires permettant d'obtenir préférentiellement cet énolate.

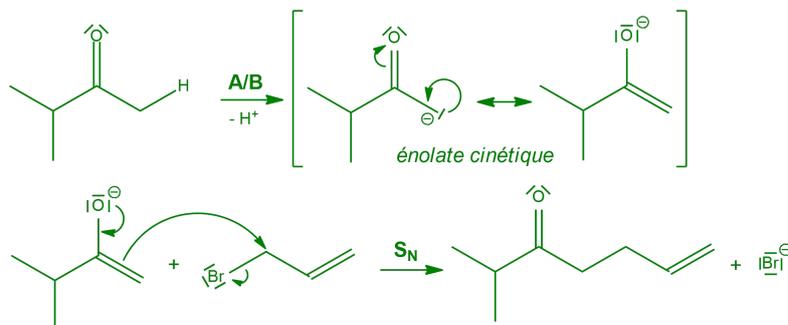
On peut obtenir préférentiellement l'énolate cinétique en travaillant dans des conditions opératoires ne permettant pas l'établissement d'un équilibre acido-basique (base forte, comme par exemple NaH , et travail à froid) :



À une solution de 3-méthylbutan-2-one dans un solvant organique aprotique, on ajoute 1,1 équivalent de *n*-butyllithium $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Li}$ ($\text{p}K_a \approx 50$). La réaction est effectuée dans un bain acétone $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_3$ / carboglace $\text{CO}_2(s)$ à -78°C . Une fois la réaction terminée, on ajoute lentement 1,1 équivalent de 3-bromoprop-1-ène au milieu réactionnel. Après neutralisation du milieu et traitement du brut réactionnel, on isole un produit de formule brute $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}$.

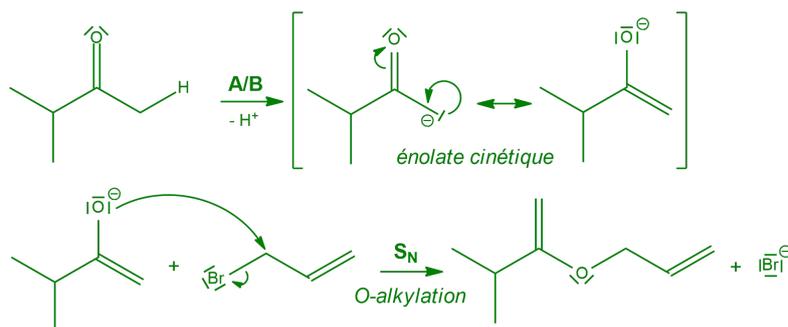
► Représenter le produit obtenu majoritairement, et proposer un mécanisme pour sa formation.

Au vu des conditions opératoires, on se place ici sous contrôle cinétique :



► Quel isomère minoritaire peut-on également observer ?

On aurait également pu former le produit de O-alkylation :



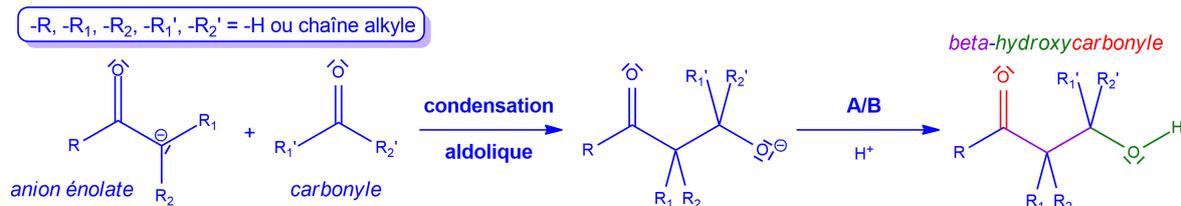
⇒ Pour s'entraîner : exercice 07.01

3. CONDENSATIONS ALDOLIQUES

3.1. Réactions d'aldolisation et de cétoalisation

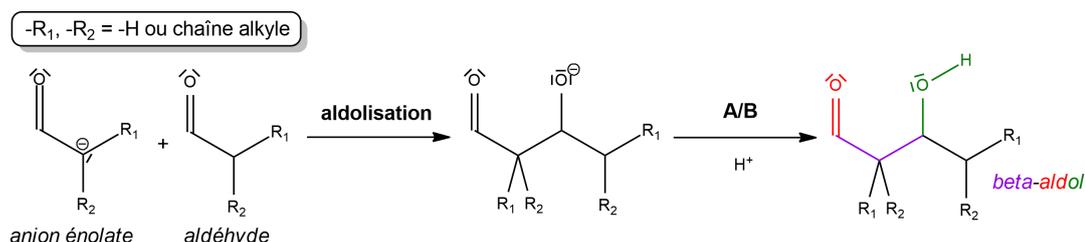
Les **condensations aldoliques** forment un ensemble de réactions impliquant un composé carbonyle (jouant le rôle d'électrophile) et un anion énolate (jouant le rôle de nucléophile). Ces réactions conduisent à la formation de **β -hydroxycarbonyles**, c'est-à-dire de composés présentant une fonction alcool en position relative β par rapport à un groupement carbonyle :

Bilan d'une condensation aldolique

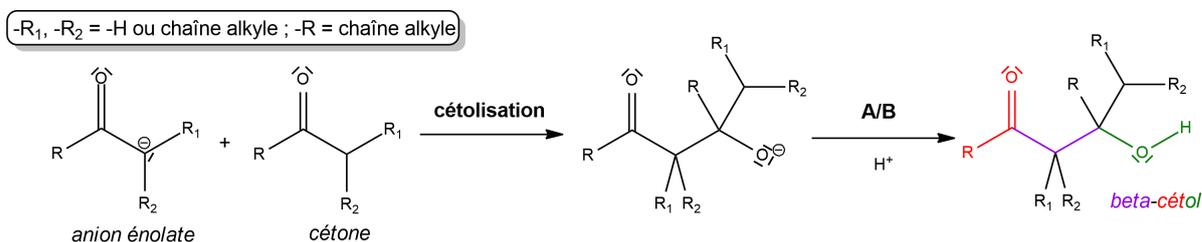


Ainsi :

- ▶ la réaction d'un aldéhyde (énolisable) avec l'anion énolate associé est une réaction d'**aldolisation** conduisant à la formation d'un **β -aldol** :



- ▶ la réaction d'une cétone (énolisable) avec l'anion énolate associé est une réaction de **cétolisation** conduisant à la formation d'un **β -cétol** :



Nota : par abus, on parle habituellement d'« aldolisation » pour désigner aussi bien une « vraie » aldolisation qu'une kétolisation. De la même manière, on parle de « β -aldol » pour désigner indifféremment un « vrai » β -aldol ou un β -cétol.

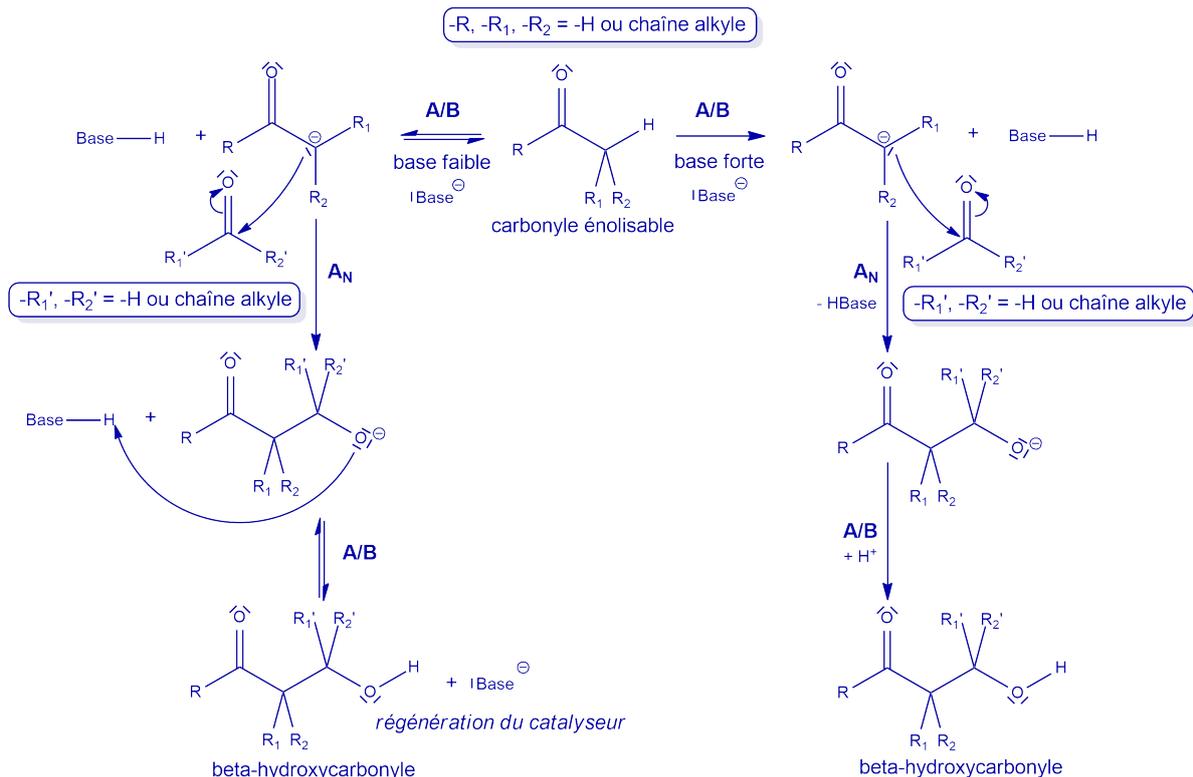
La réaction de condensation aldolique à partir d'un composé carbonyle peut être réalisée en présence d'une base. Celle-ci permet de déprotoner le composé carbonyle (de manière partielle dans le cas d'une base faible ; de manière quantitative dans le cas d'une base forte) pour conduire à l'obtention de l'anion énolate correspondant. Celui-ci peut ensuite jouer le rôle de nucléophile pour réaliser la condensation aldolique sur le composé carbonyle n'ayant pas réagi (cf. page suivante).

Plusieurs remarques peuvent être formulées :

- ▶ dans le cas de l'utilisation d'une base faible, celle-ci est régénérée à l'issue de la formation du β -hydroxycarbone. On peut alors parler de condensation aldolique *catalysée* par la présence d'une base faible ;
- ▶ dans le cas de l'utilisation d'une base forte, celle-ci n'est pas régénérée à l'issue de la formation du β -hydroxycarbone. La base est consommée et joue donc le rôle de *réactif* ; le β -hydroxycarbone est obtenu à l'issue d'une étape d'acidification du milieu ;
- ▶ dans le cas de l'utilisation d'une base forte, la quantité de matière de base introduite dans le milieu réactionnel doit être contrôlée : en effet, l'ajout d'un défaut de base conduira à la formation d'un défaut d'anions énolate – tous les composés carbonyles restant ne seront donc pas consommés ; inversement, l'ajout d'un excès de base conduira à la formation d'un excès d'anions énolate – tous les anions énolate formés ne seront donc pas consommés.

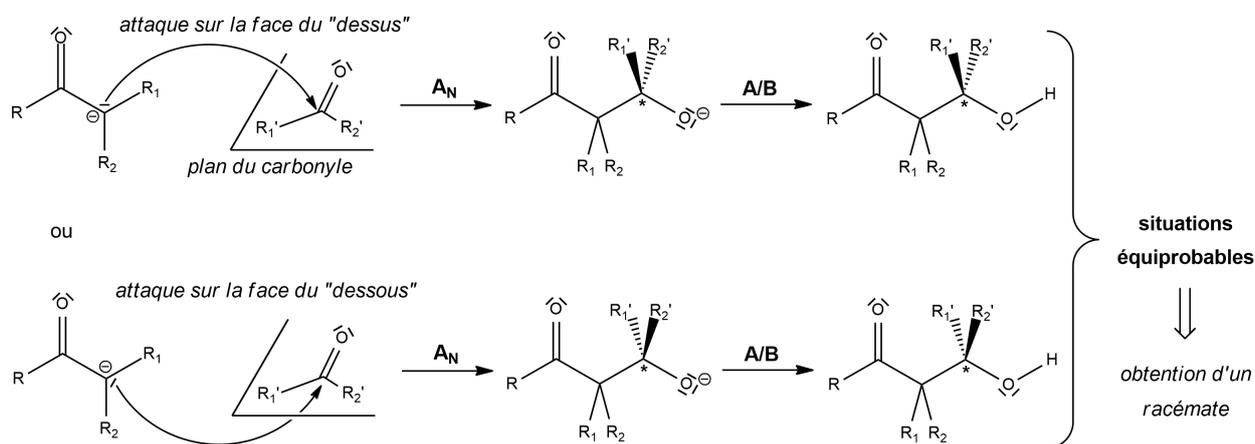


Mécanisme de la condensation aldolique (en milieu basique)



Nota : il est également possible de réaliser (et de catalyser) la réaction de condensation aldolique en milieu acide. Ce mécanisme, bien qu'accessible avec des outils de CPGE, est hors-programme et ne sera pas discuté ici.

D'un point de vue stéréochimique, la réaction de condensation aldolique conduit à la formation d'un unique centre stéréogène au moment de l'addition nucléophile de l'énolate sur le carbonyle. L'attaque du nucléophile étant équiprobable sur les deux faces du carbonyle, le β -hydroxycarbonyle est obtenu sous la forme d'un mélange racémique :



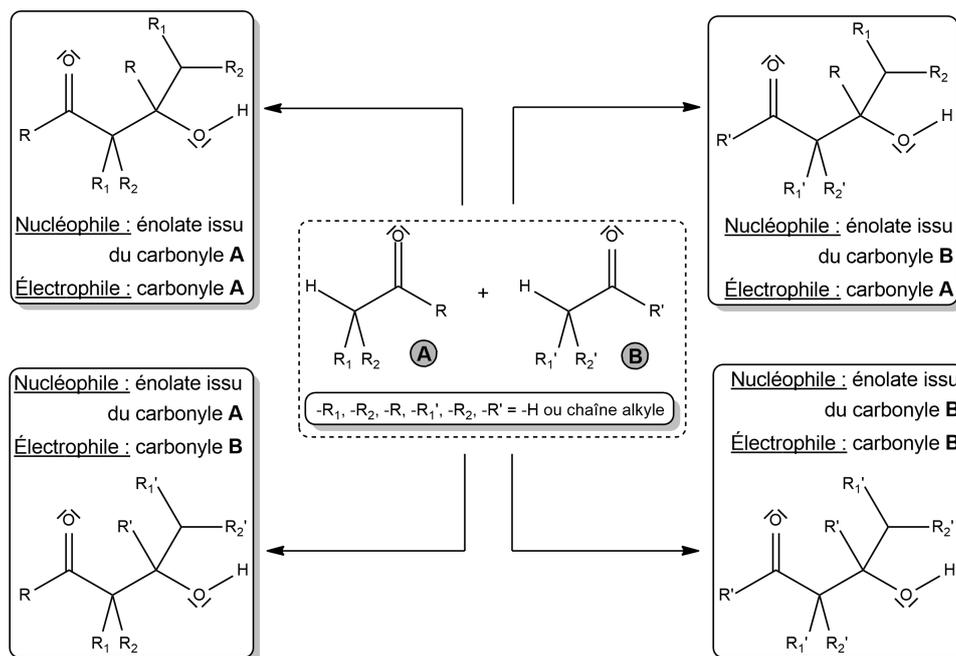
Stéréochimie de la condensation aldolique

La réaction de condensation aldolique n'est pas stéréosélective et conduit à l'obtention d'un mélange racémique de β -hydroxycarbonyles.

3.2. Condensation aldolique croisée

Il est tout-à-fait possible de réaliser une condensation aldolique entre un composé carbonyle et un anion énolate qui n'est pas issu de ce même composé carbonyle – on parle alors de **condensation aldolique croisée**. Cependant, on ne peut pas

se contenter de mélanger les deux composés carbonyles en solution, puis d'ajouter une base afin de déclencher la réaction de condensation aldolique. En effet, cette approche conduirait à l'obtention de nombreux produits différents de manière non-contrôlée :



3.2.1. Réactivité comparée des aldéhydes et des cétones

La principale différence entre les aldéhydes et les cétones est la présence d'une chaîne alkyle supplémentaire portée par l'atome de carbone C de la fonction carbonyle. La présence de cette chaîne alkyle supplémentaire, responsable d'un effet inductif donneur +I sur le reste du composé, a plusieurs conséquences :

- ▶ la chaîne alkyle supplémentaire enrichit la densité électronique de la fonction cétone par rapport celle de la fonction aldéhyde. Il est donc plus difficile de déprotoner la fonction cétone (puisque la liaison C–H plus riche en densité électronique, donc plus forte) que la fonction aldéhyde. On peut également justifier ce résultat en comparant les anions énolate obtenus à partir d'un aldéhyde (pas d'effet +I de la part de l'atome d'hydrogène H) et à partir d'une cétone (présence d'un effet +I de la part de la chaîne alkyle supplémentaire) : la chaîne alkyle supplémentaire de la cétone enrichit en densité électronique l'anion énolate, ce qui tend à le déstabiliser. En conséquence, la base conjuguée d'une cétone est moins stable que la base conjuguée d'un aldéhyde, d'où un pK_a plus faible pour le couple « aldéhyde / énolate » ($pK_a \approx 18$) que pour le couple « cétone / énolate » ($pK_a \approx 20$);
- ▶ l'énolate issu d'une cétone est plus riche en densité électronique que celui issu d'un aldéhyde. En conséquence, la HO d'un énolate issu d'une cétone est plus haute en énergie que celle d'un énolate issu d'un aldéhyde. L'énolate issu d'une cétone est donc un meilleur nucléophile (sous contrôle orbitalaire) que celui issu d'un aldéhyde. On retrouve le même résultat sous contrôle de charges : la densité électronique portée par l'énolate issu d'une cétone étant plus grande que celle d'un énolate issu d'un aldéhyde, l'énolate issu d'une cétone est donc un meilleur nucléophile (sous contrôle de charges) que celui issu d'un aldéhyde;
- ▶ la chaîne alkyle supplémentaire portée par une cétone (par rapport à un aldéhyde) conduit à un enrichissement de la densité électronique de la cétone par rapport à l'aldéhyde. En conséquence, la BV de la cétone est plus haute en énergie que celle de l'aldéhyde. L'aldéhyde est donc un meilleur électrophile (sous contrôle orbitalaire) que la cétone. On retrouve le même résultat sous contrôle de charges : la densité électronique portée par l'aldéhyde est plus faible que celle de la cétone, l'aldéhyde est donc un meilleur électrophile (sous contrôle de charges) que la cétone.



Réactivité comparée des aldéhydes et des cétones

En raison de la chaîne alkyle supplémentaire portée par la fonction cétone :

- ▶ les aldéhydes ($pK_a \approx 18$ en tant qu'acides) sont un peu plus acides que les cétones ($pK_a \approx 20$ en tant qu'acides) : l'énolate issu d'un aldéhyde sera donc formé de manière préférentielle à celui issu d'une cétone sous contrôle thermodynamique;
- ▶ l'énolate issu d'une cétone est un meilleur nucléophile (sous contrôle de charges et sous contrôle orbitalaire) que l'énolate issu d'un aldéhyde;

► un aldéhyde est un meilleur électrophile (sous contrôle de charges et sous contrôle orbitalaire) qu'une cétone.

Ces observations permettent d'anticiper quelles réactions seront plus facilement observées dans le milieu réactionnel en cas de mélange entre différents composés carbonyles. Cependant :

- ces différents effets restent peu marqués et ne permettent de différencier que faiblement les aldéhydes et les cétones en termes de réactivité;
- certains de ces effets sont contradictoires : par exemple, les énolates issus d'aldéhydes sont plus faciles à former (donc susceptibles de jouer le rôle de nucléophiles)... mais sont de moins bons nucléophiles que les énolates issus de cétones !

Par conséquent, en l'absence de contrôle des conditions opératoires, on obtiendra de manière systématique un mélange de nombreux produits de condensation lors d'une **condensation aldolique croisée non-dirigée**.

⚠ ATTENTION ⚠

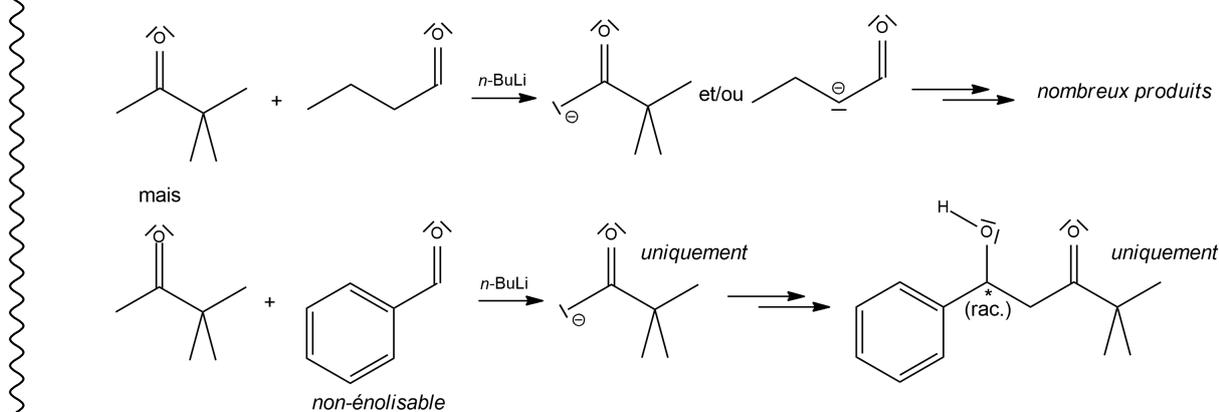
Une condensation aldolique croisée non-dirigée conduit à un mélange de produits. Il est donc nécessaire d'en contrôler finement les conditions opératoires.

3.2.2. Limiter la formation de produits secondaires

Plusieurs stratégies sont envisageables afin de limiter la formation de produits secondaires lors d'une condensation aldolique croisée. On parle alors de **condensation aldolique croisée dirigée** :

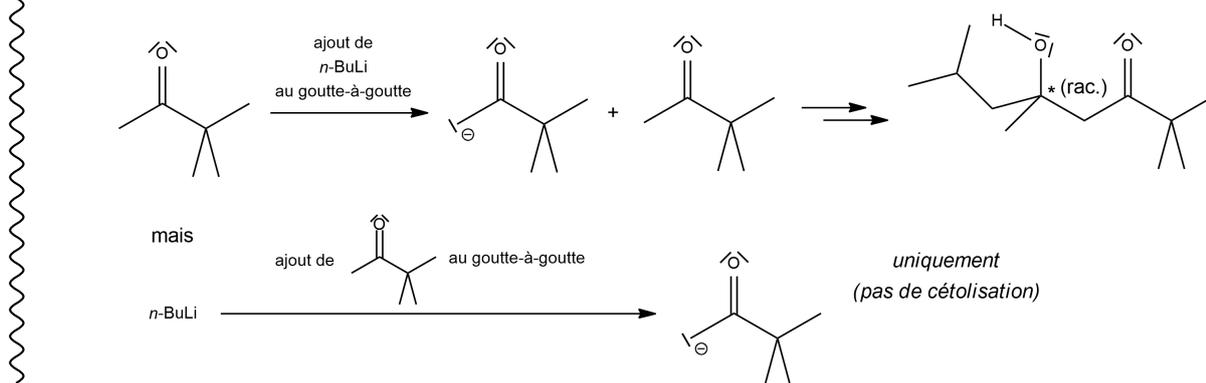
- utiliser un carbonyle non-énolisable en tant qu'électrophile : l'utilisation d'un carbonyle non-énolisable en guise d'électrophile permet de s'assurer de la formation du seul énolate issu de l'autre carbonyle (énolisable) employé dans la synthèse.

Par exemple :

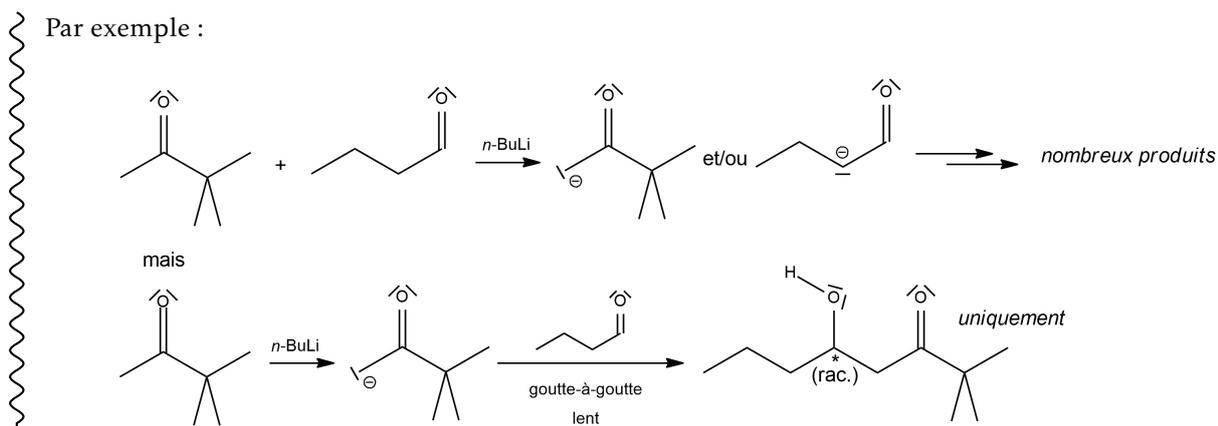


- former l'énolate de manière contrôlée : préparer l'énolate en ajoutant le carbonyle énolisable au goutte-à-goutte dans un milieu basique afin de limiter la formation de produits de condensation de l'énolate sur son carbonyle énolisable parent.

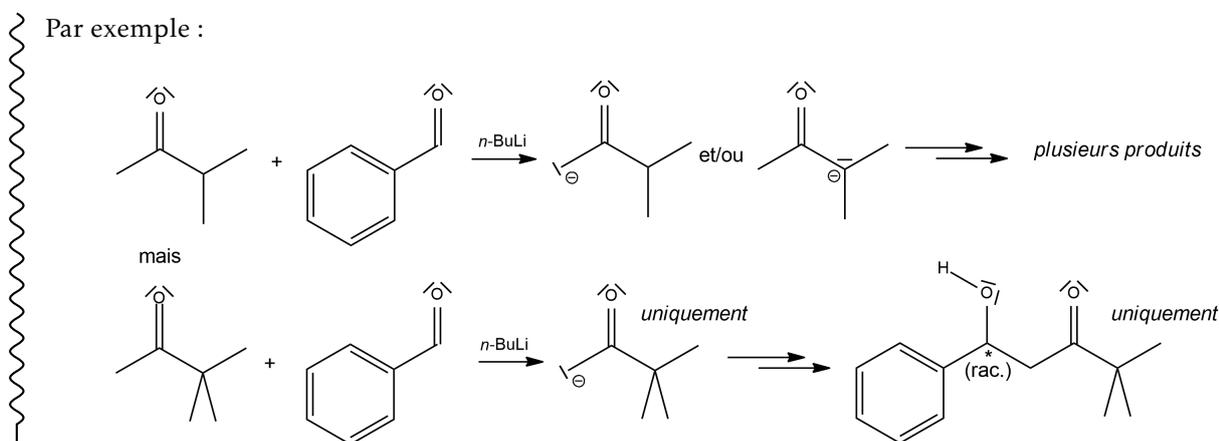
Par exemple :



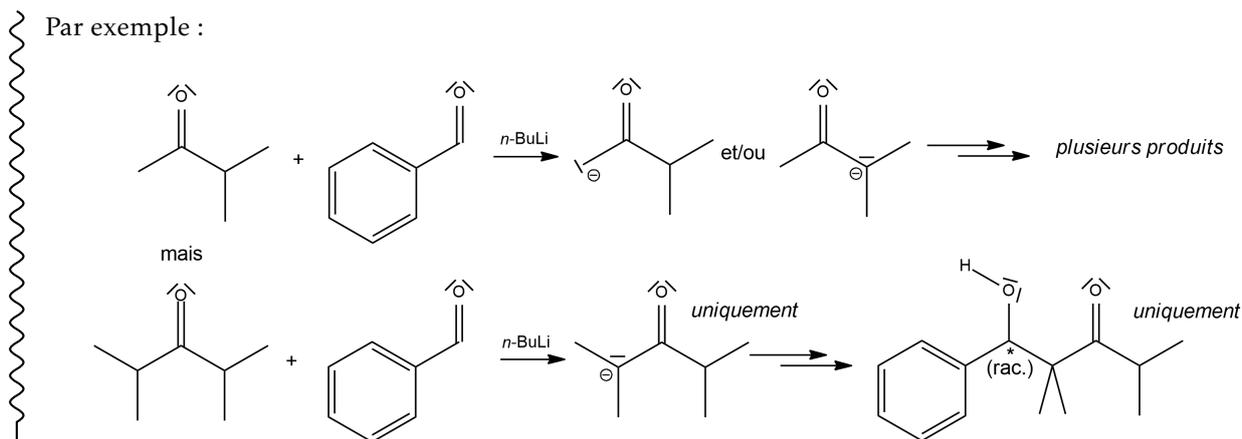
- ▶ former l'énolate de manière préalable : préparer au préalable l'énolate en déprotonant complètement le carbonyle énolesable, puis en ajoutant le carbonyle jouant le rôle d'électrophile au goutte-à-goutte dans le milieu réactionnel, permet de limiter la formation de produits secondaires.



- ▶ limiter le nombre d'énolates possibles : l'utilisation de carbonyles énolesables ne présentant qu'un seul site pouvant être déprotoné permet de limiter la formation d'énolates à un unique énolate, évitant ainsi la formation de produits de condensation secondaires.



- ▶ utiliser des réactifs symétriques : l'utilisation d'un carbonyle énolesable symétrique permet d'éviter la formation de deux d'énolates différents, évitant ainsi la formation de produits de condensation secondaires.

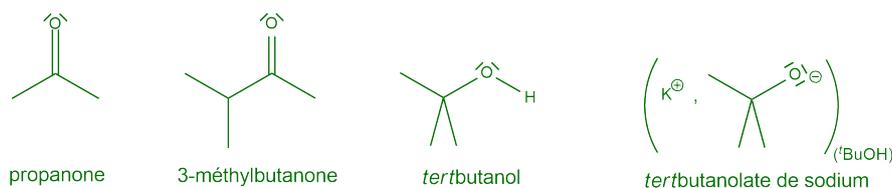


▶ etc.

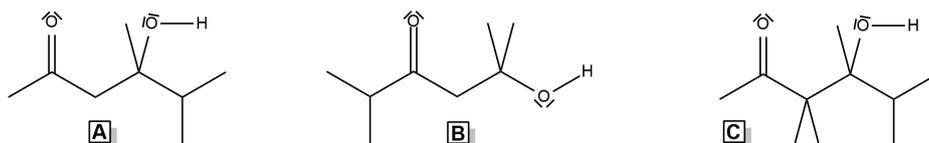
Application

On dispose de propanone $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_3$, de 3-méthylbutan-2-one $\text{CH}_3\text{-CO-CH(CH}_3)_2$, de LDA (diisopropylamide de lithium, base forte : $pK_a \approx 36$ en tant que base) en solution dans le THF (solvant aprotique), d'une solution de *tert*butanolate de potassium $\text{C(CH}_3)_3\text{-OK}$ (base faible : $pK_a \approx 16$ en tant que base) dans le *tert*butanol $\text{C(CH}_3)_3\text{-OH}$.

► Représenter chacune des espèces mentionnées.



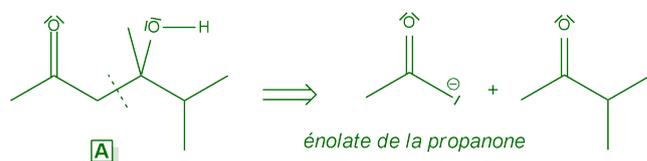
Proposer un mode opératoire pour l'obtention (préférentielle, voire exclusive) de chacun des produits suivants à partir des composés mis à disposition.



► Formation du produit A ?

Par rétrosynthèse, on constate que l'énolate utilisé est celui issu de la propanone. On propose donc le protocole suivant :

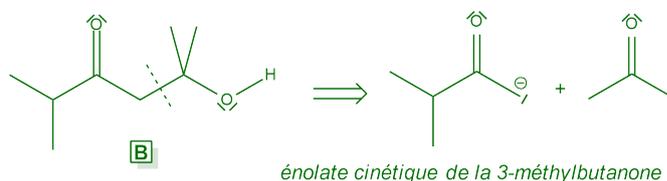
1. ajouter la propanone au goutte-à-goutte à la solution de LDA dans le THF (proportions 1 : 1) en maintenant le milieu réactionnel à -78°C (bain acétone / carboglace);
2. ajouter ensuite au milieu réactionnel la 3-méthylbutan-2-one au goutte-à-goutte (proportions 1 : 1);
3. ajouter un excès de tertbutanol afin de récupérer le β -hydroxycarbone **A** par réaction acido-basique.



► Formation du produit B ?

Par rétrosynthèse, on constate que l'énolate utilisé est l'énolate cinétique issu de la 3-méthylbutan-2-one. On propose donc le protocole suivant :

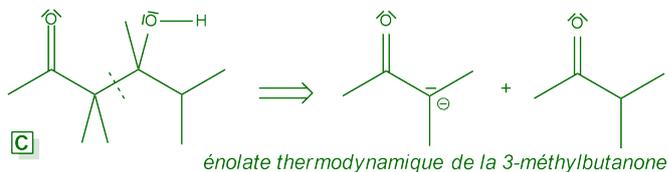
1. ajouter la 3-méthylbutan-2-one au goutte-à-goutte à la solution de LDA dans le THF (proportions 1 : 1) en maintenant le milieu réactionnel à -78°C (bain acétone / carboglace);
2. ajouter ensuite au milieu réactionnel la propanone au goutte-à-goutte (proportions 1 : 1);
3. ajouter un excès de tertbutanol afin de récupérer le β -hydroxycarbone **B** par réaction acido-basique.



► Formation du produit C ?

Par rétrosynthèse, on constate que l'énolate utilisé est l'énolate thermodynamique issu de la 3-méthylbutanone. On propose donc le protocole suivant :

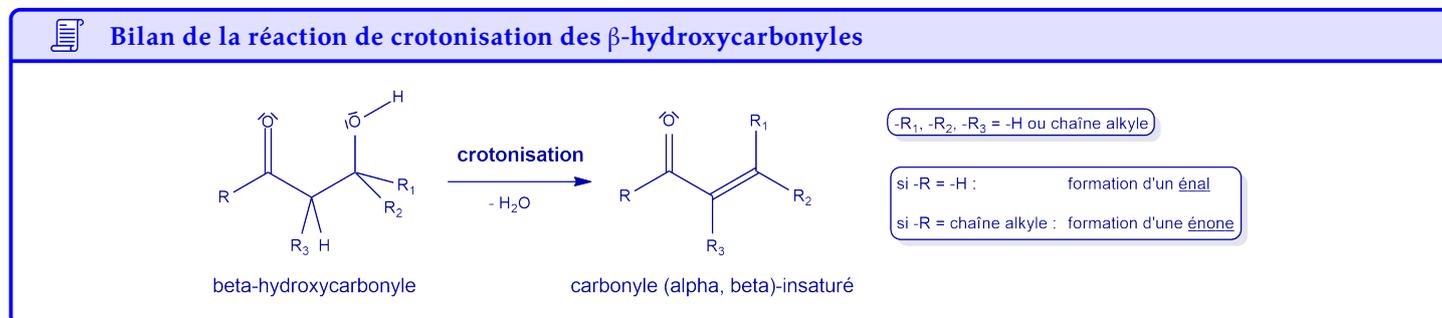
1. mélanger la 3-méthylbutanone et la solution tertbutanolate de potassium $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{-OK}$ dans le tertbutanol (proportions 2 : 1) en maintenant le milieu réactionnel à température ambiante (voire au reflux);
2. laisser le milieu réactionnel sous agitation pendant plusieurs minutes (heures?) afin de laisser le temps à l'énolate thermodynamique de se former;
3. ajouter un excès de tertbutanol afin de récupérer le β -hydroxycarbone **C** par réaction acido-basique.



⇒ Pour s'entraîner : exercice 07.02

4. RÉACTION DE CROTONISATION DES β -HYDROXYCARBONYLES

Les β -hydroxycarbonyles possédant un (ou plusieurs) atome(s) d'hydrogène situé(s) entre les fonctions carbonyle et alcool peuvent facilement se déshydrater en milieu acide ou en milieu basique pour conduire à la formation de carbonyles (α , β)-insaturés. La déshydratation d'un β -aldol conduit à la formation d'un **énal** conjugué (fonction alcène conjuguée à une fonction aldéhyde); la déshydratation d'un β -cétol conduit à la formation d'une **énone** conjuguée (fonction alcène conjuguée à une fonction cétone). Cette réaction est appelée réaction de **crotonisation** des β -hydroxycarbonyles :



Nota : par abus, on parle d'« énone » pour désigner indifféremment un énal (conjugué) ou une « vraie » énone (conjuguée). On peut également parler de « crotone » pour marquer la différence entre une énone (cas général où les fonctions alcène et carbonyle ne sont pas forcément conjuguées) et une énone conjuguée.

La force motrice de la réaction de crotonisation est la formation d'un conjugaison π - σ - π entre l'alcène et la fonction carbonyle, ce qui explique la facilité avec laquelle cette réaction se produit. Cependant, cette réaction nécessite d'être catalysée, sa cinétique étant très lente. Deux modes de catalyse sont envisageables pour la réaction de crotonisation :

- ▶ catalyse acide : le chauffage à reflux d'un β -hydroxycarbone en présence d'un catalyseur donneur de proton (acide « sec » comme, par exemple, l'APTS) conduit à l'obtention d'un carbonyle (α , β)-insaturé ;
- ▶ catalyse basique : le chauffage à reflux d'un β -hydroxycarbone en présence d'un catalyseur basique (base faible comme, par exemple, une solution d'un alcoolate dans son alcool conjugué) conduit également à l'obtention d'un carbonyle (α , β)-insaturé.

Nous allons détailler le mécanisme observé en milieu basique.

Nota : même s'il n'est pas abordé dans le cadre du programme de CPGE, le mécanisme en catalyse acide est tout-à-fait explicable avec des outils de PCSI (mécanisme-limite de type E1).

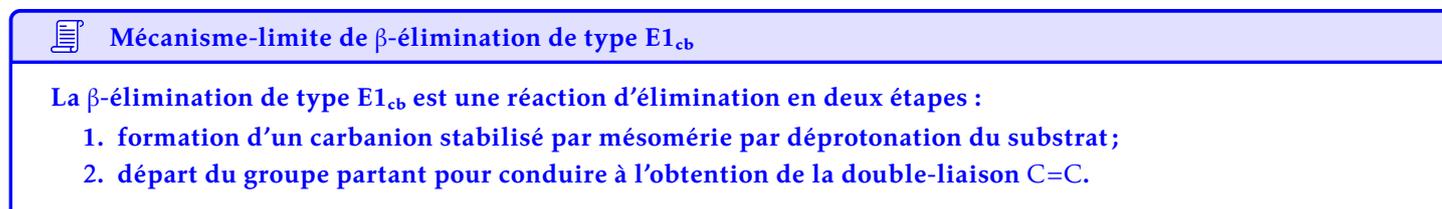
La déshydratation d'un β -hydroxycarbone en carbonyle (α , β)-insaturé est une réaction de β -élimination. On peut, dans un premier temps, essayer d'appliquer les mécanismes-limite de β -élimination rencontrés en classe de PCSI pour tenter de rendre compte de la réaction de crotonisation :

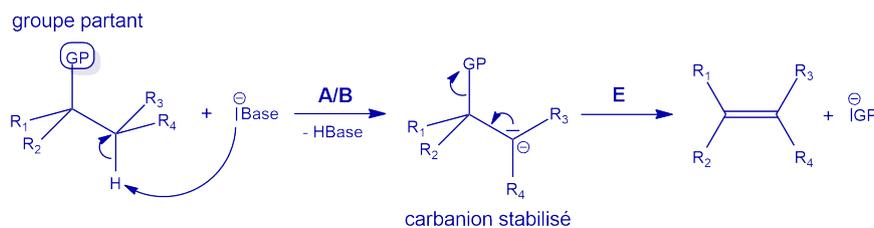
- ▶ mécanisme-limite de type E1 : un mécanisme-limite de type E1 nécessite le passage par un carbocation obtenu après le départ du groupe partant. En milieu basique, ce groupe partant serait le groupement hydroxyle $-\text{OH}$: cependant, l'anion hydroxyde HO^- est un mauvais groupe partant. On ne forme donc pas spontanément le carbocation – le mécanisme-limite de type E1 n'est pas envisageable en milieu basique afin de réaliser une crotonisation ;

Nota : on pourrait envisager de passer en milieu acide afin de protoner la fonction alcool $-\text{OH}$ en fonction alkyloxonium $-\text{OH}_2^+$, conduisant ainsi à un bien meilleur groupe partant (une molécule d'eau H_2O). Il s'agit, tout simplement, de la catalyse acide mentionnée précédemment !

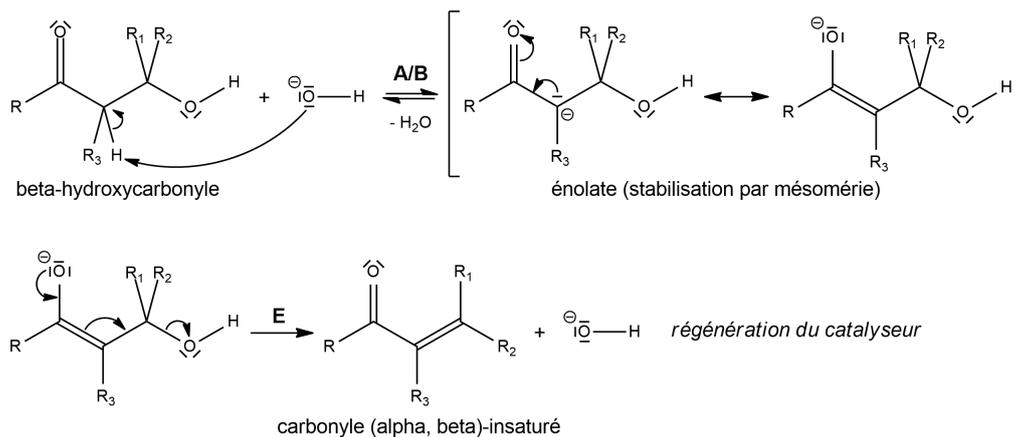
- ▶ mécanisme-limite de type E2 : un mécanisme-limite de type E2 nécessite l'utilisation d'une base (très) forte permettant de déprotoner la position relative β (par rapport au groupe partant), déclenchant ainsi la formation simultanée de la double-liaison $\text{C}=\text{C}$ et le départ du groupe partant. Cependant, l'utilisation d'une base (très) forte va déprotoner quantitativement la fonction alcool $-\text{OH}$ en fonction alcoolate $-\text{O}^-$. Le groupement alcoolate $-\text{O}^-$ ne peut plus du tout jouer le rôle de groupe partant – le mécanisme-limite de type E2 n'est pas envisageable en milieu (fortement) basique afin de réaliser une crotonisation.

Le mécanisme-limite mis en jeu lors de la crotonisation d'un carbonyle (α , β)-insaturé en milieu basique n'est donc ni une réaction de type E1, ni une réaction de type E2.





En présence d'une base faible (comme, par exemple, des anions hydroxyde HO^-), on peut envisager le mécanisme suivant pour la réaction de crotonisation des β -hydroxycarbonyles :



On reconnaît un mécanisme-limite de type E1_{cb} .



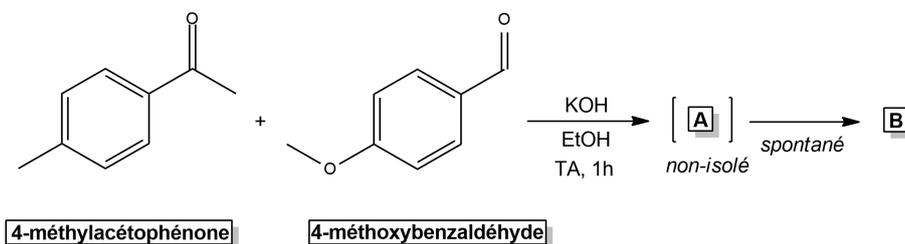
Crotonisation des β -hydroxycarbonyles catalysée en milieu basique

La réaction de crotonisation des β -hydroxycarbonyles en carbonyles (α, β)-insaturés peut être réalisée par catalyse basique en utilisant une base faible selon un mécanisme-limite de type E1_{cb} .



Application

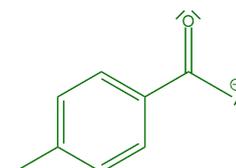
On considère la synthèse de la chalcone **B** obtenue à partir de la 4-méthylacétophénone et du 4-méthoxybenzaldéhyde :



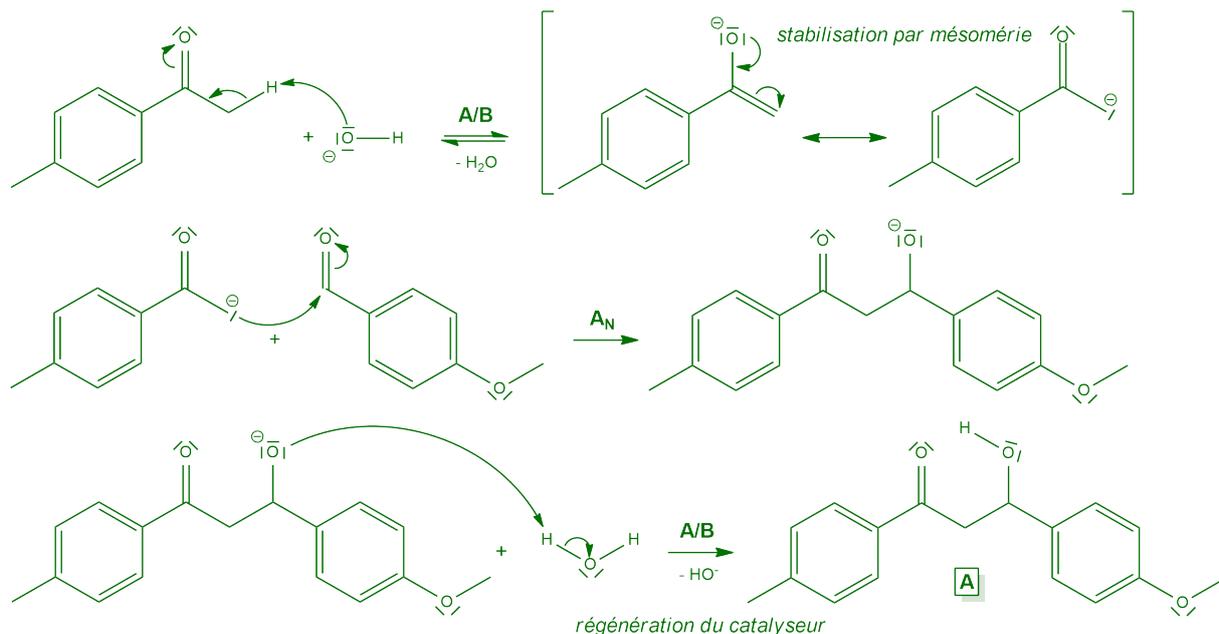
L'alcool **A** formé intermédiairement n'est pas isolé.

► Quel(s) anion(s) énolate peu(ven)t être formé(s) dans les conditions opératoires retenues lors de la synthèse ?

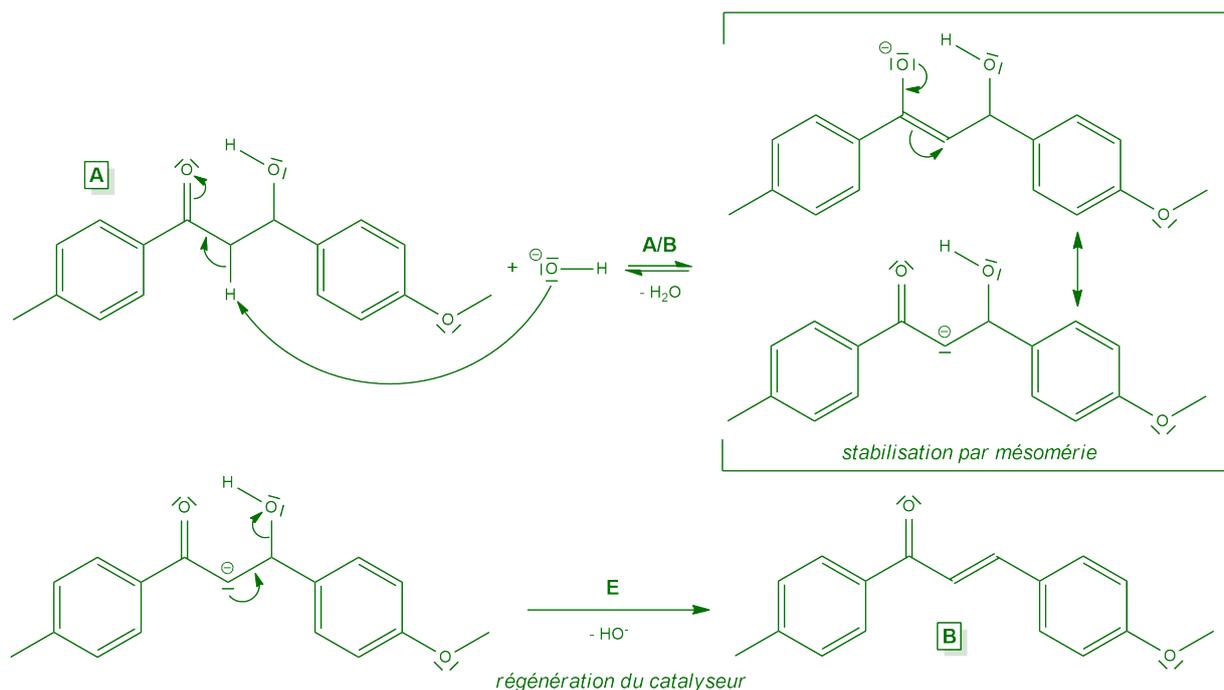
Seule la 4-méthylacétophénone est énolisable, et une seule position est énolisable pour cette cétone. On obtient donc exclusivement l'anion énolate ci-contre.



- Déterminer la structure du β -cétole **A**, puis proposer un mécanisme pour sa formation.



- Déterminer la structure de la chalcone **B**, puis proposer un mécanisme pour sa formation.



- Pourquoi observe-t-on la transformation spontanée de l'alcool **A** en chalcone **B**? Quel est le rôle de la potasse alcoolique (KOH dans EtOH) dans cette réaction?

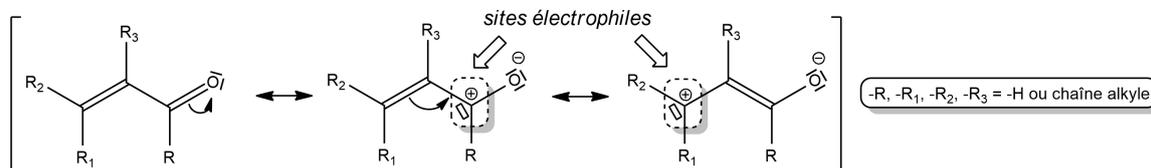
Le β -cétole **A** se transforme spontanément en α -énone **B** en raison de la conjugaison importante du système π de la chalcone **B**, celle-ci conférant une stabilité particulière à ce composé. La potasse alcoolique joue le rôle de catalyseur acido-basique *via* de la présence d'anions hydroxyde HO^- .

⇒ Pour s'entraîner : exercice 07.03

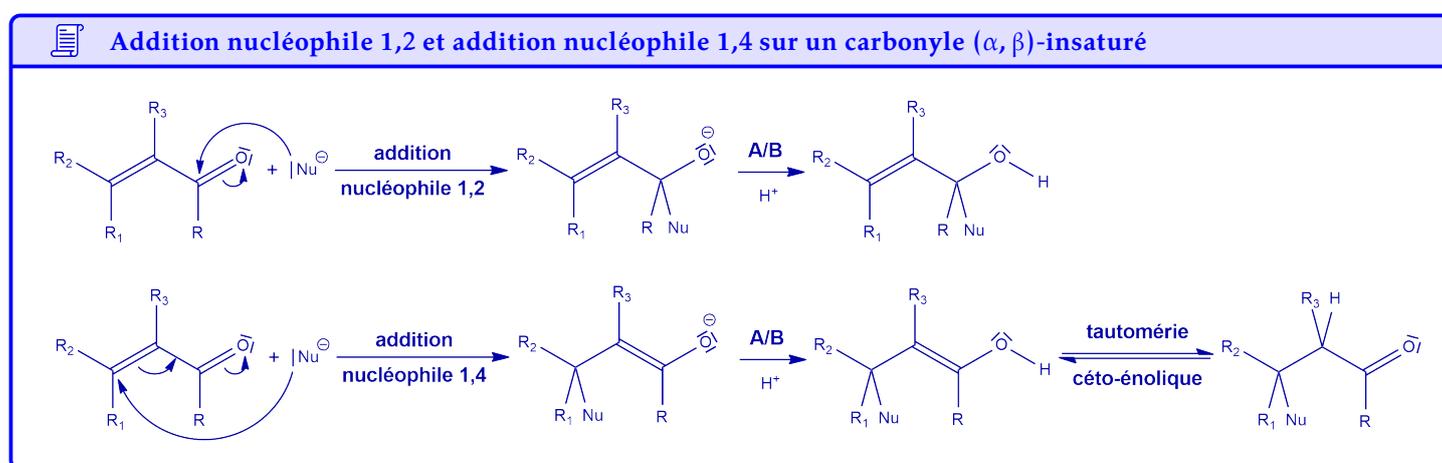
5. RÉACTIVITÉ DES COMPOSÉS CARBONYLÉS (α, β)-INSATURÉS

5.1. Compétition entre addition nucléophile 1,2 et addition nucléophile 1,4

En raison de la conjugaison entre les fonctions alcène et carbonyle, les carbonyles (α, β)-insaturés présentent une réactivité complexe en tant qu'électrophile. En effet, ces composés présentent deux sites électrophiles potentiels pouvant être mis en évidence par l'écriture de formes mésomères :



L'attaque d'un nucléophile peut donc se faire, *a priori*, sur l'un et/ou l'autre de ces deux sites – on parle d'**addition nucléophile 1,2** et d'**addition nucléophile 1,4** pour désigner ces deux mécanismes :



Nota : en général, l'addition nucléophile 1,2 est favorisée sous contrôle de charges, tandis que l'addition nucléophile 1,4 est favorisée sous contrôle orbitalaire.

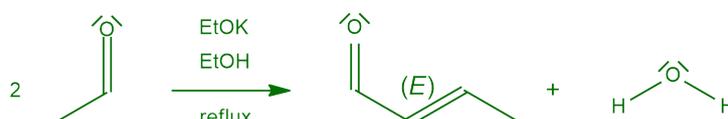
Application

Le crotonaldéhyde ((E)-but-2-énal) est un composé lacrymogène pouvant être obtenu par condensation de l'acétaldéhyde (éthanal). On fournit ci-dessous les orbitales moléculaires φ_i du système π du crotonaldéhyde (contenant un total de 6 électrons), obtenues par la méthode de HÜCKEL (α et β sont deux constantes négatives) :

| | \mathcal{E} | C_1 | C_2 | C_3 | C_4 | O |
|-------------|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| φ_1 | $\alpha + 2,30\beta$ | +0,16 | +0,23 | +0,37 | +0,88 | +0,13 |
| φ_2 | $\alpha + 1,86\beta$ | +0,57 | +0,37 | +0,06 | -0,32 | +0,68 |
| φ_3 | $\alpha + 0,86\beta$ | +0,06 | +0,62 | +0,48 | -0,30 | -0,54 |
| φ_4 | $\alpha - 0,47\beta$ | +0,57 | +0,18 | -0,66 | +0,19 | -0,42 |
| φ_5 | $\alpha - 1,58\beta$ | +0,57 | -0,64 | +0,45 | -0,09 | -0,24 |
| ρ | - | +0,29 | -0,11 | +0,26 | +0,09 | -0,53 |

Les atomes de carbone du crotonaldéhyde sont numérotés selon la nomenclature IUPAC. Le terme ρ_j désigne la charge partielle portée par chaque atome A_j , calculée par une analyse de population de MULLIKEN.

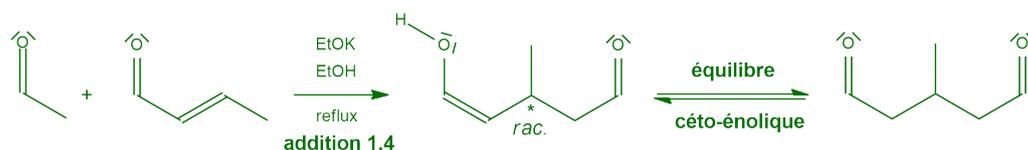
► Donner l'équation-bilan de formation du crotonaldéhyde à partir de l'acétaldéhyde. Préciser les conditions opératoires nécessaires à cette réaction.



- De l'atome C₁ ou de l'atome C₃, quel est le site le plus électrophile du crotonaldéhyde (sous contrôle orbitalaire)?

Un remplissage électronique des orbitales moléculaires du système π du crotonaldéhyde par ordre croissant d'énergie conduit à la configuration électronique fondamentale : $(\varphi_1)^2 (\varphi_2)^2 (\varphi_3)^2$. Le(s) site(s) électrophile(s) se déduisent donc des coefficients de l'orbitale moléculaire φ_4 , cette orbitale constituant la BV du crotonaldéhyde. Le site le plus électrophile du crotonaldéhyde est celui portant le lobe le plus développé dans l'orbitale moléculaire φ_4 , à savoir l'atome C₃.

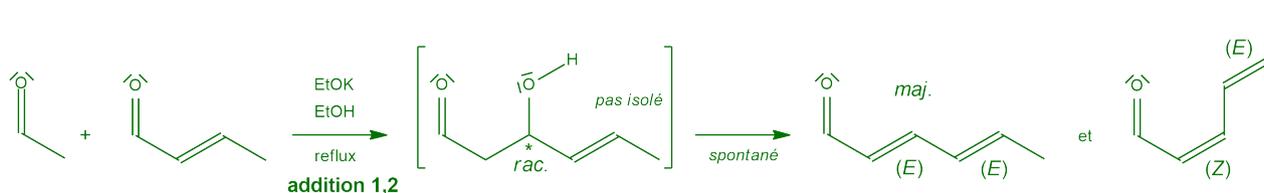
- En déduire le(s) produit(s) obtenu(s) par condensation entre l'acétaldéhyde et le crotonaldéhyde (réalisée dans des conditions similaires à celles décrites précédemment), en supposant un contrôle orbitalaire.



- De l'atome C₁ ou de l'atome C₃, quel est le site le plus électrophile du crotonaldéhyde (sous contrôle de charge)?

Sous contrôle de charge, le site le plus électrophile est celui portant la charge partielle positive la plus importante. Au vu des charges partielles fournies, il s'agit donc de l'atome de carbone C₁.

- En déduire le(s) produit(s) obtenu(s) par condensation entre l'acétaldéhyde et le crotonaldéhyde (réalisée dans des conditions similaires à celles décrites précédemment), en supposant un contrôle de charge.



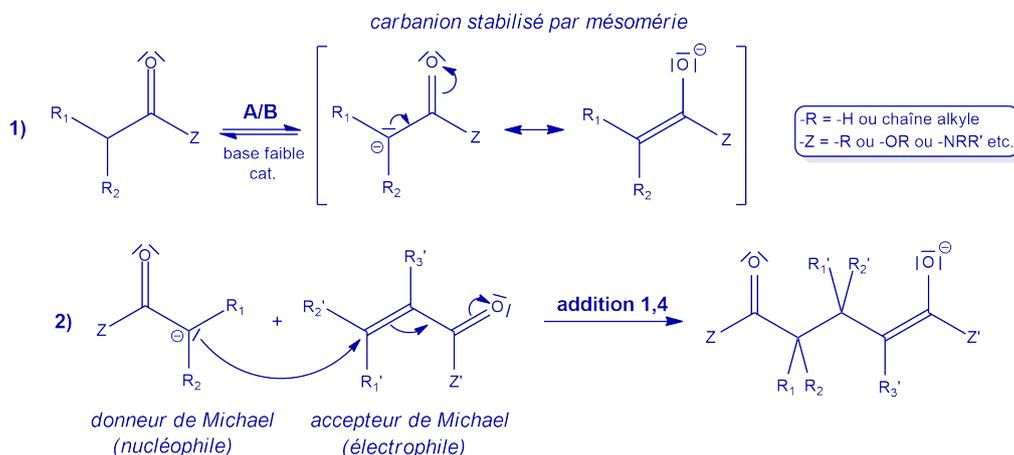
⇒ Pour s'entraîner : exercice 07.04

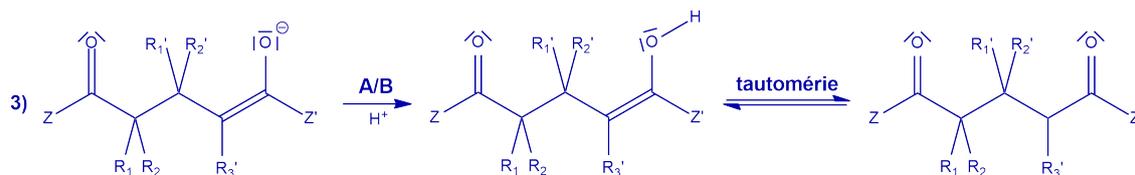
5.2. Réaction de MICHAEL

De manière plus générale, l'addition nucléophile 1,4 d'un méthylène activé (comme par exemple un énolate) sur un alcène conjugué jouant le rôle d'électrophile (comme, par exemple, un carbonyle (α, β)-insaturé) recouvre un ensemble de réactions d'addition connues sous le nom de **réaction de MICHAEL** :

Réaction de MICHAEL

La réaction de MICHAEL est l'attaque 1,4 d'un carbanion stabilisé sur un alcène conjugué à un groupement électroattracteur :





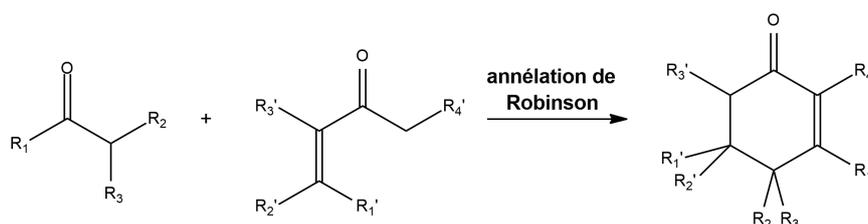
Les groupements $-Z_i$ désignent des groupements (mésomères) électroattracteurs comme, par exemple, un groupement aldéhyde ($-\text{CHO}$), un groupement cétone ($-\text{COR}$), un groupement ester ($-\text{COOR}$), etc. permettant de stabiliser le carbanion formé intermédiairement, ou un atome d'hydrogène ($-\text{H}$), ou encore une chaîne alkyle ($-\text{R}$).

Nota : en particulier, l'addition nucléophile 1,4 d'un énolate ($-\text{Z} = -\text{R}$) sur un carbonyle (α, β)-insaturé ($-\text{Z}' = -\text{R}$) constitue une réaction de MICHAEL.

La réaction de MICHAEL permet d'envisager des synthèses riches et complexes conduisant à la formation de nouvelles liaisons C-C. On compte ainsi de nombreuses applications de cette réaction au sein de mécanismes plus complexes, comme par exemple la réaction de WICHTERLE, la condensation de PECHMANN ou encore l'annélation de ROBINSON :

Application

L'annélation de ROBINSON est une réaction permettant de former une énone cyclique à 6 chaînons à partir d'un carbonyle et d'une énone :



Le mécanisme de cette réaction implique les étapes suivantes :

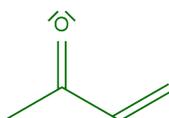
1. addition de MICHAEL du carbonyle sur l'énone en présence d'une base faible conduisant à la formation d'un énolate ;
2. isomérisation de l'énolate obtenu (formation d'un nouvel énolate à partir de l'énolate obtenu) ;
3. condensation aldolique intramoléculaire conduisant à la formation d'un β -cétol cyclique à 6 chaînons ;
4. crotonisation conduisant à la formation d'une énone cyclique à 6 chaînons.

Elle permet, par exemple, d'obtenir la cyclohex-2-én-1-one à partir de l'acétaldéhyde (éthanal) et de la méthylvinylcétone (but-3-én-2-one) en présence d'une quantité catalytique de soude (Na^+, HO^-)_(aq).

► Représenter la formule topologique de l'acétaldéhyde, de la méthylvinylcétone et de la cyclohex-2-én-1-one.



acétaldéhyde



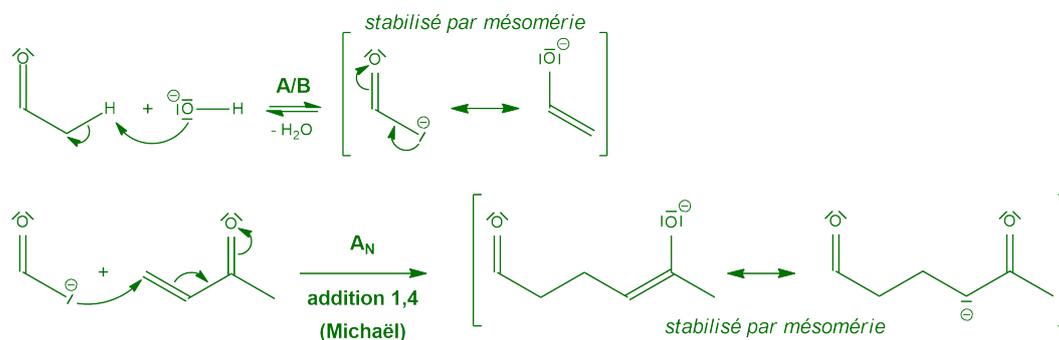
méthylvinylcétone



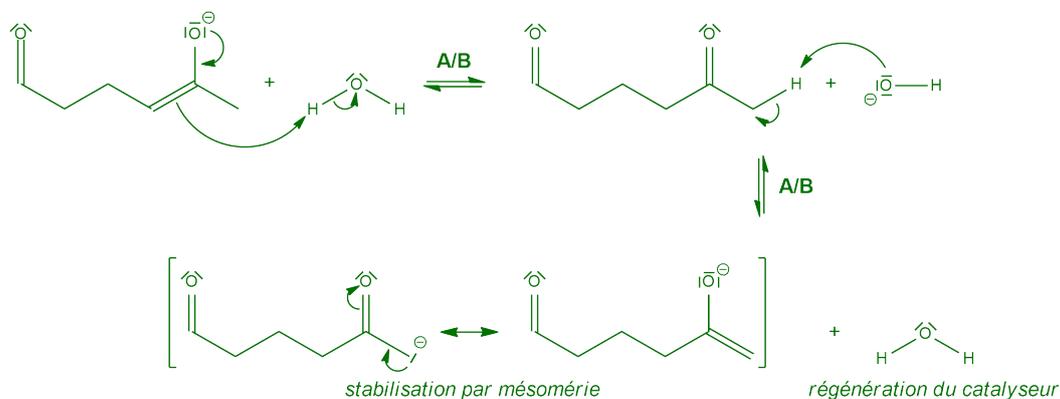
cyclohex-2-én-1-one

► Proposer un mécanisme pour la première étape de la réaction entre l'acétaldéhyde et de la méthylvinylcétone conduisant à la formation d'un énolate de formule brute $C_6H_9O_2^-$ en présence d'une quantité catalytique de soude (Na^+ , HO^-)_(aq).

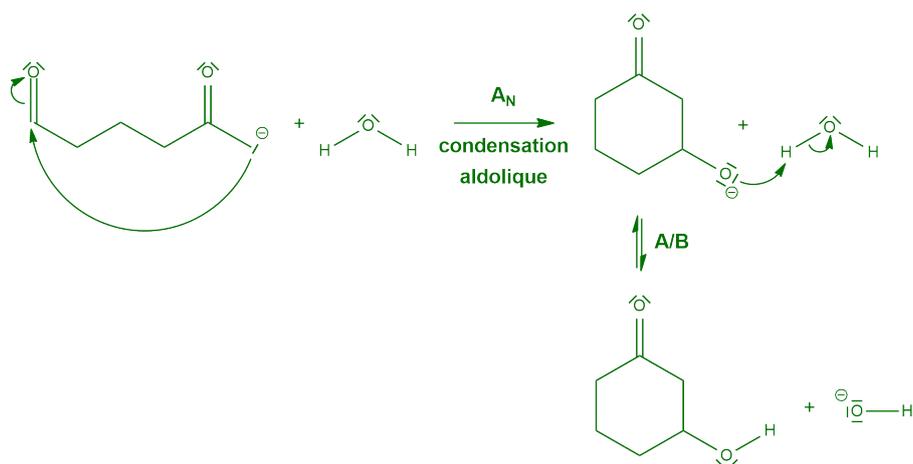
L'aldéhyde, plus acide que la cétone, est déprotoné de manière préférentielle par la soude (base faible) :



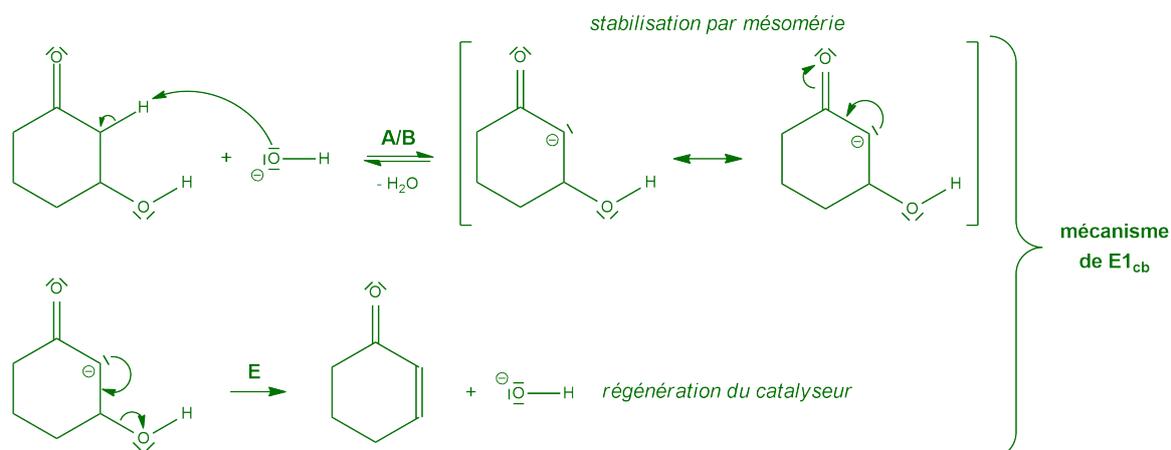
► Proposer un mécanisme pour la seconde étape de la réaction correspondant à l'isomérisation de l'énolate obtenu (obtention d'un isomère de position) en présence d'une quantité catalytique d'eau H_2O .



► Proposer un mécanisme pour la troisième étape de la réaction correspondant à l'obtention d'un β -cétol cyclique à 6 chaînons par condensation aldolique intramoléculaire en présence d'une quantité catalytique d'eau H_2O .



► Proposer un mécanisme pour la dernière étape de la réaction correspondant à l'obtention de la cyclohex-2-én-1-one par crotonisation du céto obtenu précédemment en présence d'une quantité catalytique de soude (Na^+ , HO^-)_(aq).



⇒ Pour s'entraîner : exercice 07.05

À L'ISSUE DE CE COURS ➡

À l'issue de ce cours, je suis capable :

- d'identifier un carbonyle (aldéhyde et cétone), un énol, un β-hydroxycarbone (β-aldol et β-céto), un carbonyle (α, β)-insaturé (α-énal et α-énone);
- d'écrire un mécanisme de tautométrie aldo-énolique ou céto-énolique catalysé en milieu acide, ou catalysé en milieu basique;
- d'expliquer le caractère acide du (des) proton(s) situé(s) en position relative α d'une fonction carbonyle, et d'expliquer la différence de pK_a entre un couple aldéhyde / anion énolate et un couple cétone / anion énolate;
- de commenter le caractère nucléophile d'un anion énolate, en particulier de rendre compte de la compétition entre les réactions d'O-alkylation et de C-alkylation;
- d'identifier un énolate cinétique, un énolate thermodynamique;
- de présenter la réaction de condensation aldolique (aldolisation ou céto-énolisation) catalysée en milieu basique conduisant à la formation d'un β-hydroxycarbone : bilan, mécanisme, sélectivité;
- de discuter des problèmes rencontrés lors de la réalisation d'une condensation aldolique croisée, et de proposer des choix opératoires permettant de limiter la formation de produits secondaires (condensation aldolique croisée dirigée);
- de présenter le mécanisme-limite de E1_{cb};
- de présenter la réaction de crotonisation catalysée en milieu (faiblement) basique conduisant à la formation d'un carbonyle (α, β)-insaturé : bilan, mécanisme;
- de discuter de la compétition entre les mécanismes d'addition 1,2 et d'addition 1,4 sur un carbonyle (α, β)-insaturé;
- de présenter la réaction de MICHAEL et d'illustrer cette réaction dans le cas de l'attaque d'un énolate sur un carbonyle (α, β)-insaturé.

Version corrigée de ce document :

