

Chapitre ORG 09b

Réactivité des énolates et création de liaisons C-C

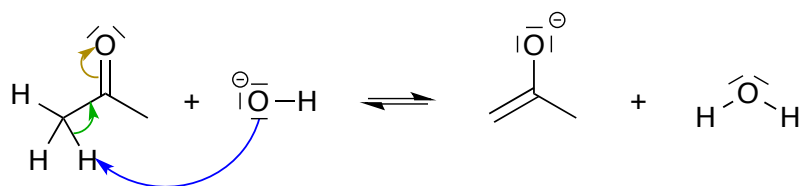
Version du 31 octobre 2022.

III. Aldolisation-crotonisation

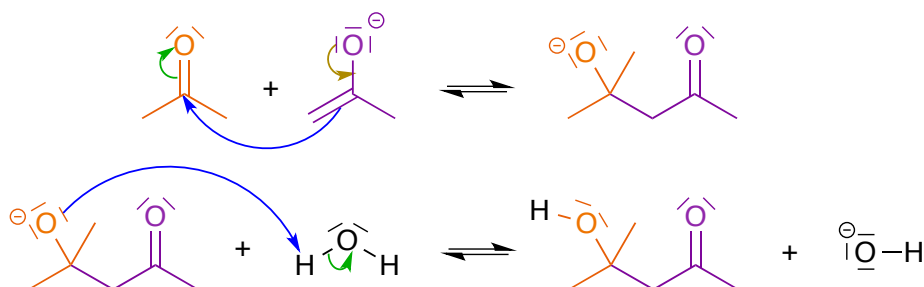
La partie précédente exploitait la réactivité nucléophile des énolates dans le cadre des réactions de substitutions nucléophiles. Dans cette partie, la réactivité nucléophile sera exploitée dans le cadre des additions nucléophiles. L'énolate peut en particulier réagir sur le composé carbonyle dont il est issu.

III.1. Aldolisation non dirigée

Considérons la propanone placée en milieu basique, par exemple dans la soude. Il se forme une petite quantité d'énolate par déprotonation par l'ion hydroxyde.

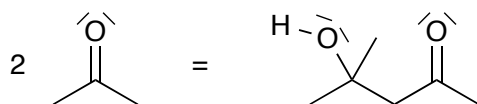


Cet ion énolate réagit avec la propanone par addition nucléophile (de manière analogue aux organomagnésiens ou aux alcools (acétalisation) pour les réactions étudiées en PCSI). Le produit se protone ensuite en réagissant avec l'acide conjugué de la base, formé précédemment, ici l'eau. La base est donc régénérée, il s'agit d'un **catalyseur**.



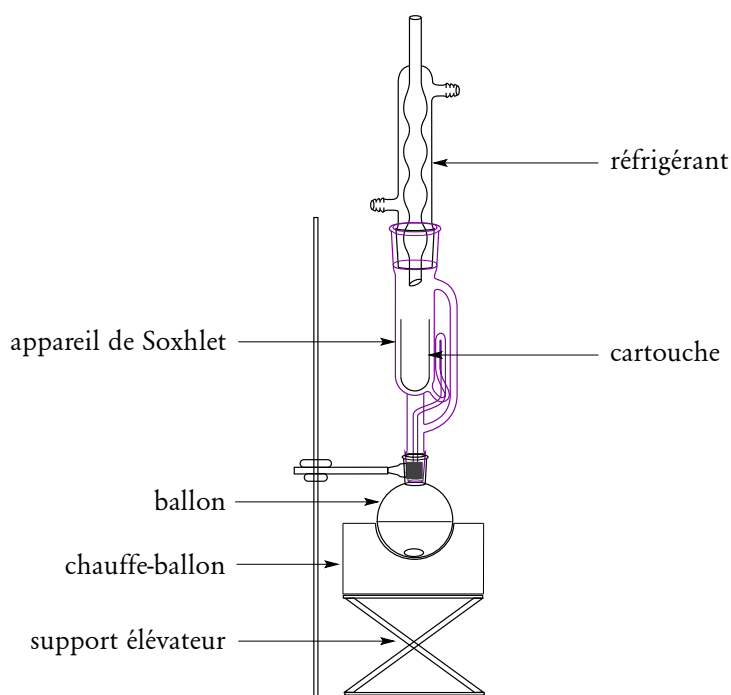
Le produit final obtenu est un **cétol** (**cétone-alcool**), la réaction est appelée **cétolisation**. Pour un aldéhyde, le produit est un **aldol**, la réaction est alors l'**aldolisation**. En pratique, le terme "aldolisation" est souvent utilisé que le réactif soit un aldéhyde ou une cétone.

Les différentes étapes sont équilibrées. L'équilibre n'est globalement pas en faveur du cétol (6 % dans le cas de la propanone, le rendement est meilleur pour les aldolisations)¹. Il faut utiliser une technique de déplacement d'équilibre, or il n'est pas possible d'ajouter un réactif en excès ou d'éliminer un produit, d'après l'équation globale de la réaction :



Application 17 Nommer le produit obtenu par aldolisation à partir de l'éthanal.

L'astuce consiste à exploiter le fait que la réaction nécessite une catalyse. L'équilibre ne peut être atteint qu'en présence de catalyseur, il suffit donc de séparer le produit du catalyseur pour éviter la transformation inverse. Expérimentalement, ceci est réalisé avec un montage à **appareil de Soxhlet**. L'idée principale est d'utiliser une base solide, et d'entraîner le milieu réactionnel dans un ballon distinct du lieu de la réaction.



La cétone est placée dans le ballon. Le chauffage entraîne la vaporisation d'une partie de ce liquide. Les vapeurs montent par la tubulure latérale. Elles parviennent au réfrigérant, où elles sont liquéfiées. Les gouttes de liquide tombent alors dans la partie (dont le fond est bouché) où est placée la cartouche. Celle-ci n'est pas vide : elle contient une base à l'état solide, l'hydroxyde de baryum $\text{Ba}(\text{OH})_2$. Il se forme donc dans ce compartiment de l'énolate, qui peut réagir avec la cétone pour former le cétol. La cartouche présente une propriété intéressante : elle laisse s'échapper le liquide (contenant la cétone et le cétol), mais pas le solide, qui ne peut pas non plus se dissoudre dans le liquide.

1. J. Lalande et M. Le Meur, *Chimie organique*, Paris, Masson, 1997, page 306.

Lorsque le niveau de liquide atteint un certain seuil, le processus de siphonnage se déclenche : le liquide est aspiré par l'ouverture latérale à la forme complexe. Le liquide retombe alors dans le ballon contenant la cétone, mais l'équilibre ne peut s'établir avec celle-ci, faute de catalyseur. Nous considérons ensuite que les vapeurs qui se forment à partir de ce mélange cétone/cétol sont très riches en cétone, et que le processus recommence à l'identique.

Le lieu de la réaction est donc la cartouche, le ballon servant seulement à collecter les produits et à faire passer les réactifs en phase vapeur. L'équilibre est donc déplacé par le fait que le lieu de la réaction (la cartouche) est distinct du lieu de collecte du produit (le ballon).

Remarque

L'appareil de Soxhlet peut aussi servir pour l'extraction de substances naturelles, en plaçant le solide dans la cartouche et le solvant extracteur dans le ballon. A chaque passage dans la cartouche le solvant s'enrichit en composé à extraire.

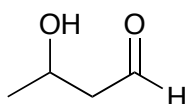
A retenir

Les énolates peuvent réagir par addition nucléophile sur les composés carbonylés, ce qui conduit à la formation d'aldols (ou de cétols). Cette réaction nécessite une catalyse, et l'équilibre est déplacé par l'utilisation d'un appareil de Soxhlet.

Application 18 Représenter l'enchaînement caractéristique présent dans les produits d'aldolisation.

Les produits d'aldolisation possèdent un groupe OH en position β par rapport à une double liaison C=O. La liaison carbone-carbone formée au cours de l'aldolisation est celle entre le carbone α et le carbone β du produit.

Application 19 Quel composé carbonylé est utilisé pour former l'aldol suivant ?



A retenir

Les β -hydroxycétones et β -hydroxyaldéhydes sont formés par réaction d'aldolisation.

Les aldéhydes sont de bons électrophiles, ce qui rend l'aldolisation aisée. Cela rend l'**alkylation des aldéhydes difficile**, car l'énolate intermédiaire formé préfère réagir avec une deuxième molécule d'aldéhyde, plutôt qu'avec l'halogénoalcane.

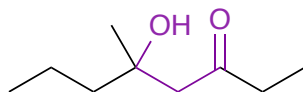
A retenir

Il est impossible d'alkyler un aldéhyde du fait de la réaction privilégiée de l'énolate avec l'aldéhyde lui-même, selon une réaction d'aldolisation.

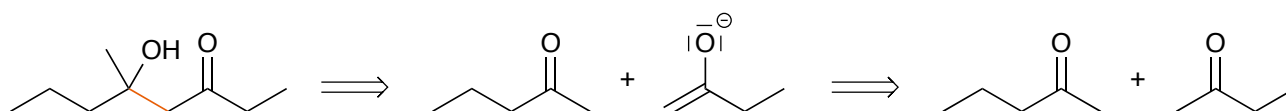
💡 Complément

Il existe tout de même une méthode pour alkyler des aldéhydes, mais elle passe par l'équivalent azoté de l'énol, appelé *énamine*.

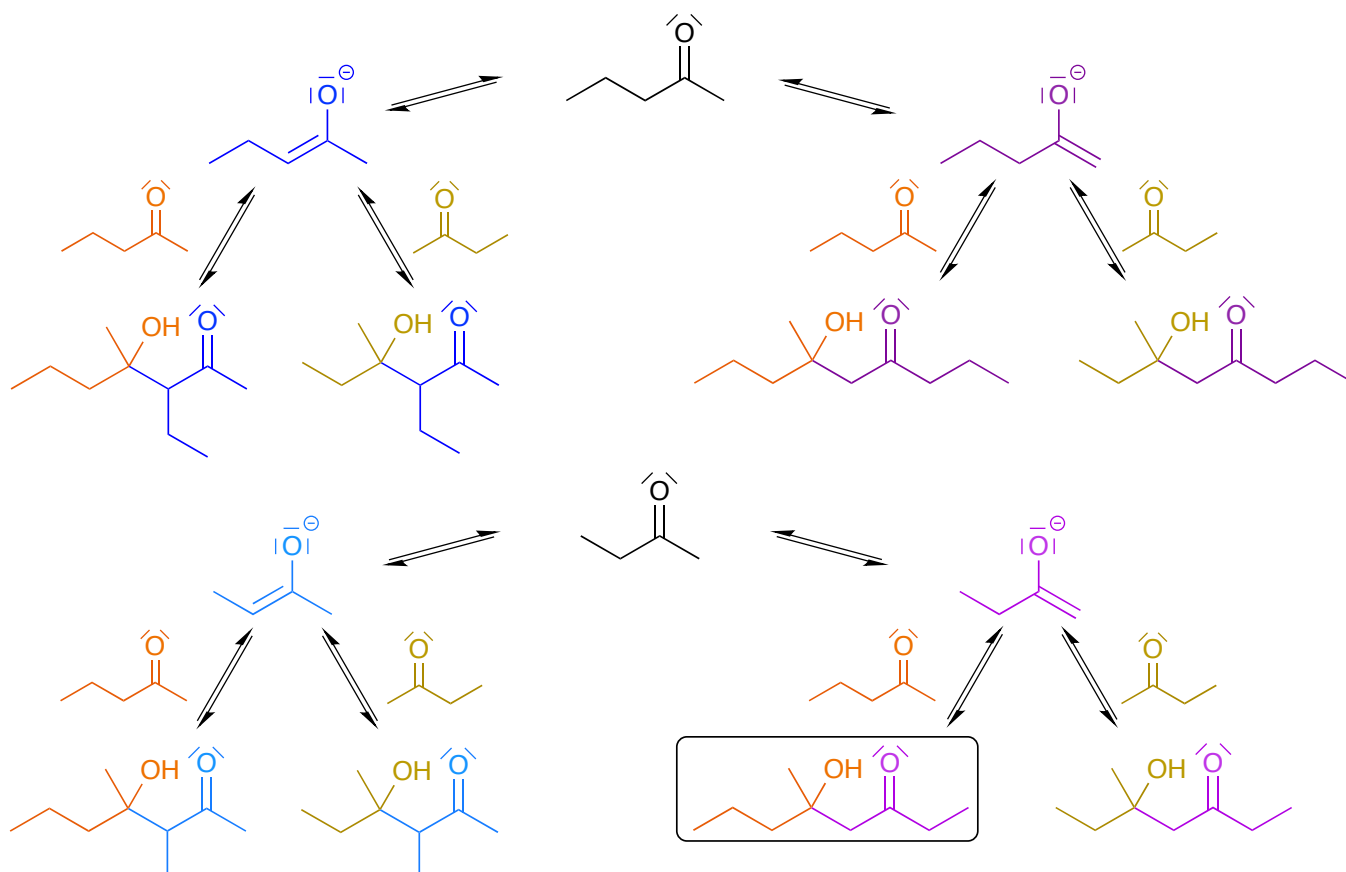
Application 20 Représenter les composés carbonyles mis en jeu dans une réaction d'aldolisation pour conduire à la 5-hydroxy-5-méthyl-octan-3-one.



La liaison formée au cours de la réaction d'aldolisation est celle entre le carbone qui porte le groupe OH et celui voisin de C=O, ce qui permet l'analyse rétrosynthétique suivante, à savoir qu'il faut partir de l'énolate de la butan-2-one, et de la pentan-2-one.



Imaginons maintenant ce qui se produit si nous mettons en place cette synthèse, en plaçant un mélange de butan-2-one et de pentan-2-one en milieu basique. Pour chaque cétone, dissymétrique, deux énolates sont possibles et chaque énolate peut ensuite réagir sur une cétone ou l'autre, ce qui conduit à huit produits, comme indiqué figure suivante. Une telle réaction, mettant en jeu deux composés carbonyles différents, est appelée **aldolisation croisée**.



Prenez le temps de bien observer les différences entre les huit produits, et d'établir des liens entre les réactifs et les produits.

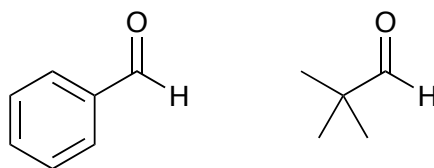
La 5-hydroxy-5-méthyl-octan-3-one est bien un des produits, mais parmi sept autres ! Cette méthode de synthèse n'est pas donc pas satisfaisante, les produits ne pouvant en outre pas facilement être séparés car de structures proches. L'aldolisation en plaçant un mélange de cétones en milieu basique est à proscrire.

♥ A retenir

L'aldolisation croisée non dirigée conduit généralement à un mélange d'aldols, et n'est ainsi pas une méthode de synthèse satisfaisante.

Application 21 Retrouver les huit produits issu de la réaction de la butanone et de la pentan-2-one en milieu basique, sans regarder la figure précédente.

Il existe néanmoins des situations où l'aldolisation croisée non dirigée est possible. C'est le cas lorsqu'une cétone symétrique est utilisée avec un aldéhyde non énoisable. La figure suivante montre deux composés carbonylés qui ne peuvent pas donner lieu à des énolates, car sans atomes d'hydrogène en position α , ils sont donc dits non énoisables.



♥ A retenir

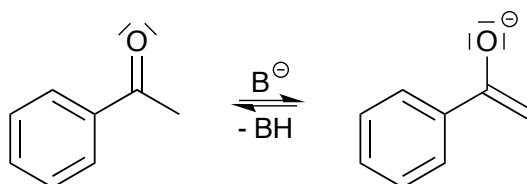
Un composé carbonylé est non énoisable s'il ne possède pas d'atome d'hydrogène en position α vis-à-vis de l'atome de carbone fonctionnel.

En utilisant une cétone symétrique, un seul énolate est formé (en mettant de côté la stéréoisomérie Z/E sans impact pour la suite). Les aldéhydes étant plus électrophiles que les cétones, cet énolate va réagir préférentiellement avec l'aldéhyde non énoisable plutôt qu'avec la cétone dont il est issu. Une seule réaction d'aldolisation est donc observée.

Application 22 Justifier que la stéréoisomérie Z/E soit sans impact.

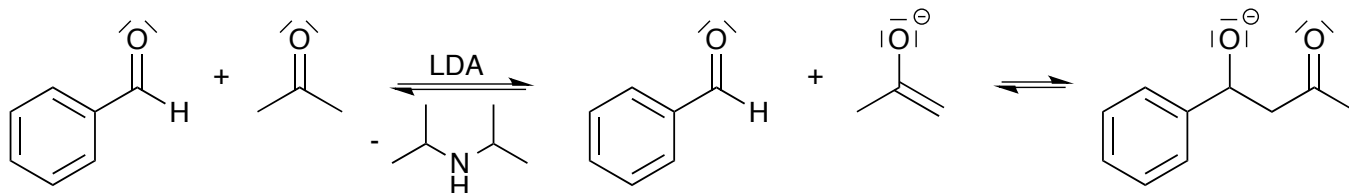
🔍 Remarque

Il est également possible d'utiliser une cétone dissymétrique qui ne peut donner qu'un seul énolate.



L'exemple-type que nous pouvons imaginer consiste à utiliser du benzaldéhyde, aldéhyde non énolesable, et une cétone symétrique comme la propanone.

Application 23 Représenter le produit de réaction de la propanone avec le benzaldéhyde en milieu basique.



💡 Complément

La base peut a priori directement être mise en contact avec le mélange benzaldéhyde / propanone, mais les aldéhydes non énolesables peuvent se dismuter en milieu basique pour former l'alcool et l'ion carboxylate (réaction de Cannizzaro, hors programme).

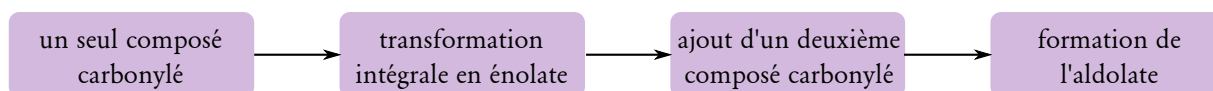
♥ A retenir

Certaines aldolisations croisées non dirigées réussissent : cétone symétrique placée en milieu basique avec un aldéhyde non énolesable, par exemple.

III.2. Aldolisation dirigée

La synthèse de la 5-hydroxy-5-méthyl-octan-3-one évoquée précédemment ne rentre pas dans le cadre de réaction d'aldolisation croisée non dirigée réussie, puisque les deux réactifs (butan-2-one et de pentan-2-one) sont énolesables, et d'électrophilie comparable.

Dans ce cas, la solution consiste à séparer expérimentalement l'étape de formation de l'énolate et l'addition nucléophile de l'énolate sur la cétone. La réaction est alors dite **dirigée**.



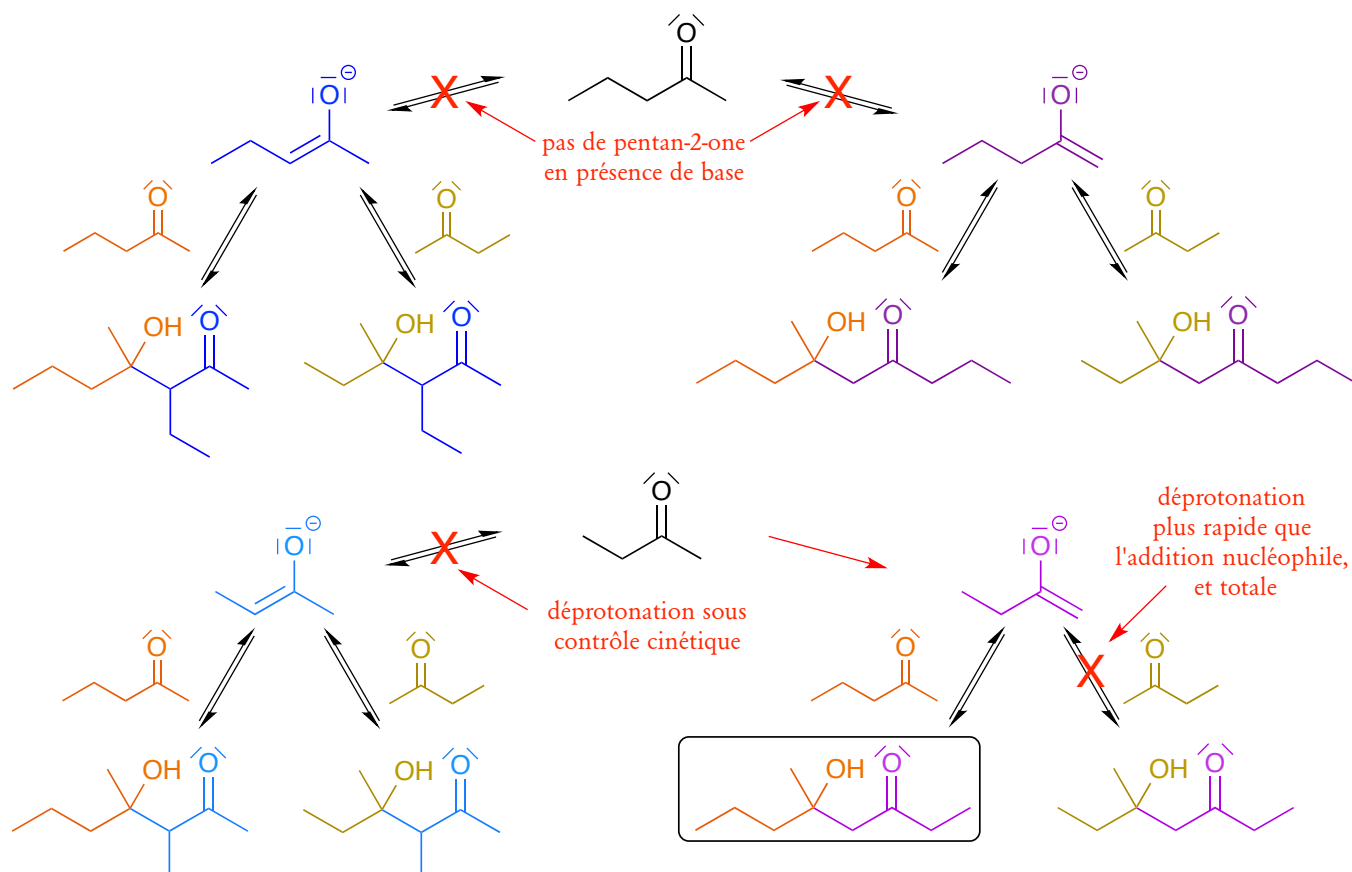
Ainsi un seul composé carbonylé donne lieu à un énolate, et l'addition nucléophile ne peut s'effectuer que sur un seul composé carbonylé. Il reste la difficulté que deux énolates peuvent se former par déprotonation du premier composé carbonylé, mais le choix des conditions opératoires modifie le type de contrôle donc la nature de l'énolate majoritaire.

Application 24 Indiquer les conditions opératoires utilisées pour la formation de l'énolate pour la synthèse de la 5-hydroxy-5-méthyl-octan-3-one.

Ici toute la butanone doit être transformée en énolate avant que la pentan-2-one soit introduite. Il est donc nécessaire d'introduire une **quantité stœchiométrique de base forte**. Ce point diffère de l'aldolisation non dirigée pour laquelle une quantité catalytique de base suffisait (elle était régénérée par la protonation de l'aldolate formé).

La seule difficulté restante serait qu'au cours de la formation de l'énolate, celui-ci réagisse avec la butan-2-one présente dans le milieu. Si cela se produit (si la butan-2-one réagit préférentiellement avec l'énolate et non le LDA), il est envisageable d'utiliser la même méthode que celle mise en œuvre pour éviter la duplication de Würtz en synthèse magnésienne : l'ajout goutte-à-goutte de la cétone dans une solution de LDA pour éviter un excès local de cétone.

La démarche complète est récapitulée figure suivante.



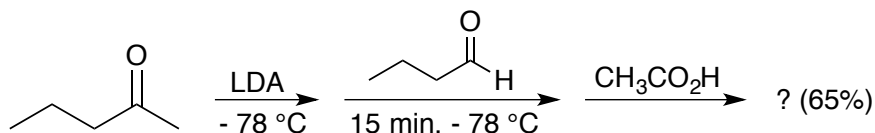
Remarque

Il faut bien comprendre que dans le cas de l'aldolisation croisée avec un aldéhyde non éno-lisable la formation de l'énolate et l'addition nucléophile se déroulaient simultanément dans le même ballon, alors qu'ici il s'agit de deux étapes distinctes expérimentalement.

♥ A retenir

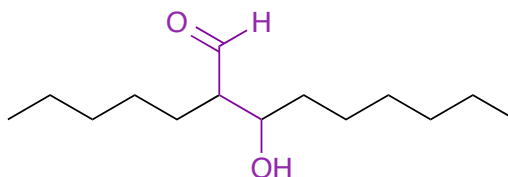
Pour qu'une aldolisation croisée rencontre le succès de manière générale, il faut que l'addition nucléophile soit effectuée expérimentalement dans une étape distincte de la formation de l'énolate, l'aldolisation est alors dite dirigée.

Application 25 Représenter les produits obtenus par la séquence suivante².



III.3. Crotonisation

Imaginons que nous souhaitons le 3-hydroxy-2-pentylnonanal. Nous reconnaissons la structure caractéristique du produit d'une réaction d'aldolisation.

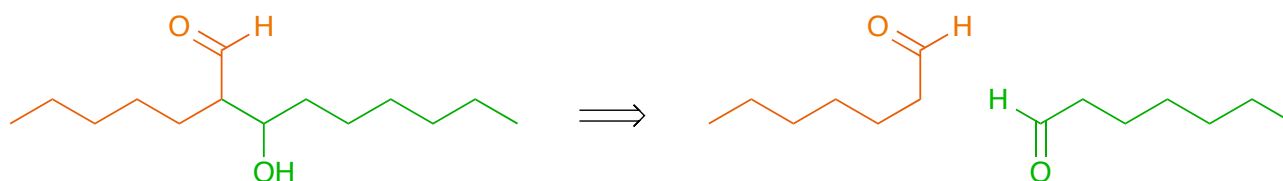


⚠ Attention !

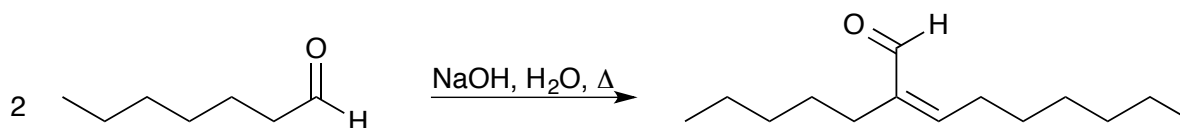
Pour la nomenclature, il faut que l'atome de carbone fonctionnel principal, celui qui effectue la double liaison avec l'atome d'oxygène, appartienne à la chaîne carbonée principale, qui n'est donc pas ici celle à treize atomes de carbone.

Application 26 Proposer des réactifs appropriés.

L'analyse rétrosynthétique montre que le réactif de départ est l'heptanal, pour former l'énolate comme en tant qu'électrophile.



Comme il s'agit d'une "auto-aldolisation", il n'y a pas de risque d'aldolisation croisée. Nous pouvons donc envisager de placer simplement de l'heptanal en milieu basique. Pour que l'aldol se forme plus vite, nous pouvons chauffer. Mais ceci ne conduit pas à l'aldol comme prévu, mais au produit représenté figure suivante, avec un rendement de 80 %³.



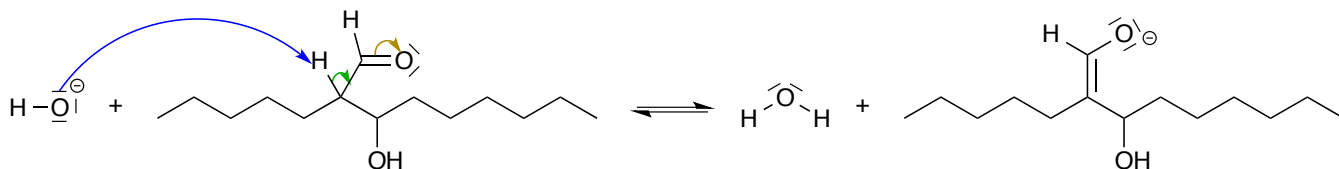
Il apparaît donc que l'aldol s'est **déshydraté** pour former un α -énal (alcène-aldéhyde, la lettre α indiquant la position relative des deux groupes). De la même manière il sera possible de former des α -énone, parfois appelées **crotones**, ce qui vaut à cette réaction le nom de **crotonisation**. Le terme α -énal est peu utilisé, souvent l'usage est de dire α -énone pour les deux catégories.

2. D'après F.A. Carey et R.J. Sundberg, *Chimie organique avancée*, tome 2, 3^{ème} éd., De Boeck, 1997, p. 62.

3. K.P.C. Vollhardt et N.E. Schore, *Traité de chimie organique*, 4^{ème} éd., De Boeck, 2004, page 783.

Application 27 Rappeler dans quelles conditions une double liaison carbone-carbone est formée par déshydratation dans le programme de PCSI.

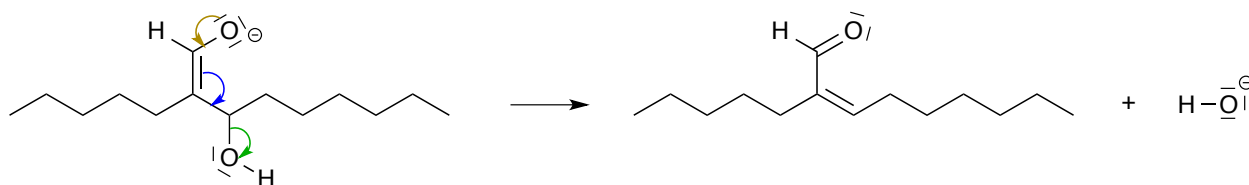
La réaction d'élimination se déroule ici en milieu basique. L'ion hydroxyde joue le rôle de base, de manière analogue à la formation de l'énolate initial.



Remarque

L'addition nucléophile sur l'atome de carbone de la liaison C=O peut également se dérouler, mais la seule évolution du produit peu stable formé est de revenir à la situation initiale.

L'évolution de cet énolate est intéressante. En effet il ne s'agit pas d'un simple énolate habituel, car il possède un groupe hydroxyle voisin. L'élimination peut alors être interprétée par les flèches représentées figure suivante.



Le départ de l'ion hydroxyde, *a priori* peu favorable, est rendue possible par le chauffage intense et la formation d'un **système conjugué**. L'ion hydroxyde peut à nouveau être vu comme un **catalyseur** au cours de la réaction de **crotonisation**, c'est-à-dire l'ensemble des deux figures précédentes. L'ensemble {aldolisation + crotonisation} forme des α -énone et est appelé **condensation aldolique**, puisqu'il y a élimination d'une molécule d'eau à partir d'un aldol. Le mécanisme de la crotonisation est d'un type nouveau, appelé $E1_{cb}$. En effet, c'est la base conjuguée (*conjugate base*) qui subit une élimination monomoléculaire (E1).

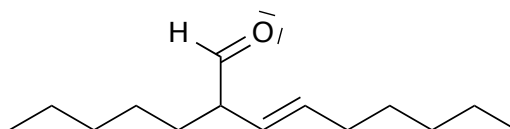
Attention !

Le départ de l'ion hydroxyde est rendu possible par la formation d'un système conjugué et des conditions expérimentales dures. Il ne faut donc pas faire partir des ions hydroxydes sous n'importe quelles conditions, sous prétexte que ce départ se produit lors de la crotonisation.

♥ A retenir

Le chauffage intense d'un aldol en milieu basique peut conduire à la formation d'une α -énone au cours d'une réaction appelée crotonisation, avec un mécanisme particulier appelé $E1_{cb}$. L'ensemble {aldolisation + crotonisation}, appelé **condensation aldolique**, permet la formation d' α -énone.

Cet aspect de formation d'un système conjugué est essentiel pour comprendre que la crotonisation est **régiosélective**. Il n'est pas question ici de former par déshydratation de l'aldol formé l'alcène représenté figure suivante, par exemple. En outre la stéréochimie préférentielle de la double liaison carbone-carbone formée est celle qui correspond au maximum de stabilité, de manière analogue aux éliminations sur les alcools et halogénoalcanes.

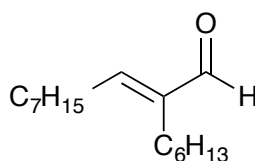


Application 28 Quel produit est obtenu par chauffage en milieu basique de l'aldol formé à l'application 25 ?

♥ A retenir

Les α -énones et α -énals sont produits par condensation aldolique.

Application 29 Préciser les réactifs carbonyles utilisés pour la synthèse de cet α -énal ⁴.



IV. Réaction de Michael

IV.1. Electrophilie des α -énones

Les aldéhydes et cétones sont électrophiles par l'atome de carbone fonctionnel, du fait de la polarisation de la liaison carbone-oxygène. Les alcènes sont plutôt nucléophiles car la double liaison carbone-carbone n'est pas polarisée. Qu'en est-il des α -énones ?

La liaison double carbone-carbone et la liaison double carbone-oxygène ne sont pas indépendantes, car elles ne sont séparées que par une liaison simple. Il peut alors se produire de la **délocalisation électronique** entre ces deux liaisons, qui se traduit notamment par l'écriture de formes mésomères.

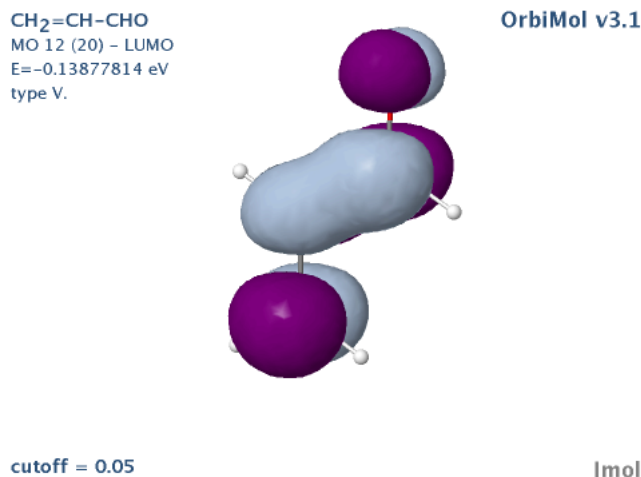
Application 30 Représenter les formes mésomères du prop-2-énal.

Du fait de la conjugaison, le déficit électronique du carbone 1 (du à la polarité de la liaison C=O) se transmet également à l'atome de carbone 3, qui est donc également électrophile. Les α -énals et les α -énones peuvent être électrophiles par deux atomes de carbone : ce sont des réactifs **ambidentes**.

Application 31 Indiquer comment prévoir la nature de l'atome de carbone qui réagit sous contrôle frontalier.

4. D'après F.A. Carey et R.J. Sundberg, *Chimie organique avancée*, tome 2, 3^{ème} éd., De Boeck, 1997, p. 57.

La régiosélectivité sous contrôle frontalier est déterminée en recherchant le plus grand coefficient en valeur absolue dans l'**orbitale frontalière** considérée, ici la BV (réactivité électrophile). La représentation de cette orbitale pour le prop-2-éanal est fournie figure suivante ⁵.



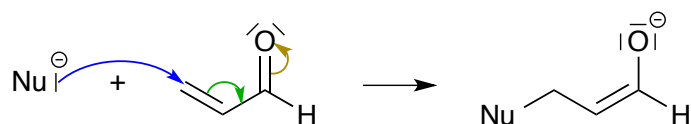
Le plus grand coefficient est celui de l'atome de carbone numéroté 3 selon la nomenclature. C'est donc par cet atome que le prop-2-éanal réagit, si la réaction est sous **contrôle frontalier**.

♥ A retenir

Sous contrôle frontalier, les α -énones et α -énals sont électrophiles par l'atome de carbone en β par rapport à la double liaison carbone-oxygène.

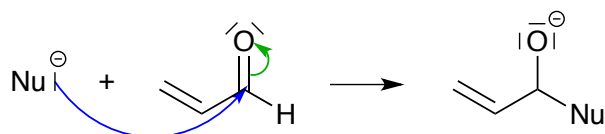
Application 32 Proposer un mécanisme de réaction d'un nucléophile générique Nu⁻ sur le prop-2-éanal sous contrôle frontalier.

Le mécanisme type est représenté figure suivante.



Cette addition nucléophile est appelée **addition 1,4**, par référence à une numérotation du système conjugué indépendante de la longueur de chaîne réelle : l'atome d'oxygène est numéroté 1, son voisin le 2, et l'atome de carbone réactif est alors le 4. Cette addition 1,4 est aussi appelée **addition conjuguée**, car elle met en jeu plusieurs liaisons du fait de la conjugaison entre elles.

Dans certaines circonstances (si le contrôle n'est pas frontalier par exemple), les α -énones réagissent comme de simples cétones, par les atomes numérotés 1 et 2, la double liaison carbone-carbone étant spectatrice. Cette réaction est alors appelée **addition 1,2** ou **addition directe**.

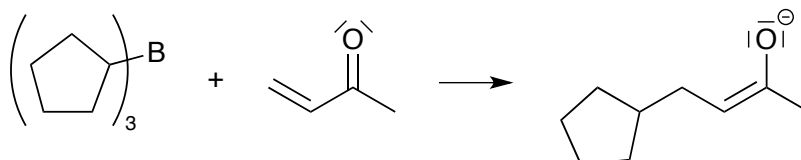


5. <http://www.lct.jussieu.fr/pagesperso/orbimol/>, P. Chaquin et F. Fuster, OrbiMol, Laboratoire de Chimie Théorique, UPMC Univ Paris 06 - UMR CNRS 7616, Paris.

♥ A retenir

Sous contrôle frontalier, les α -énones réagissent selon des additions 1, 4, ou additions conjuguées.

Application 33 Préciser si la réaction suivante est une addition 1,2 ou une addition 1,4.

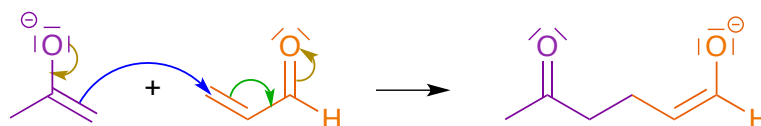


IV.2. Addition nucléophile d'un énolate sur une α -énone

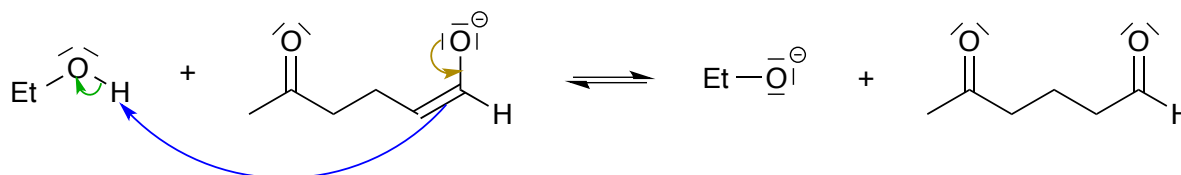
Considérons la réaction sous contrôle frontalier d'addition nucléophile d'un énolate, nucléophile par l'atome de carbone, sur une α -énone électrophile par l'atome de carbone 4. Cette réaction est appelée **addition de Michael**. Pour cette raison les α -énones sont parfois appelées accepteurs de Michael.

Application 34 Proposer un mécanisme réactionnel sur l'exemple de l'énolate issu de la propanone, avec le prop-2-énal.

La première étape de l'addition de Michael est l'addition 1,4 de l'énolate sur l'énone.



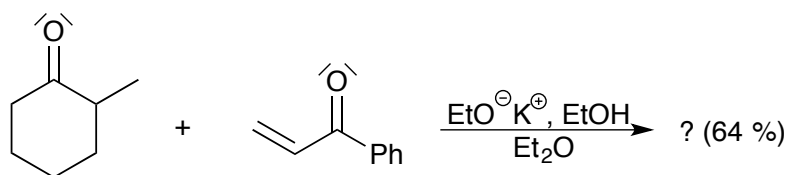
La deuxième étape est la protonation de l'énolate obtenu, pour former une cétone (prépondérant sur la forme énol). La molécule d'éthanol représentée vient de la protonation de l'éthanolate de sodium, en supposant que cette base a été utilisée pour former l'énolate.



♥ A retenir

Les énolates effectuent une addition 1,4 sur les α -énones, ce qui conduit après hydrolyse à un composé dicarbonylé dont les deux atomes de carbone fonctionnels sont séparés par trois atomes de carbone.

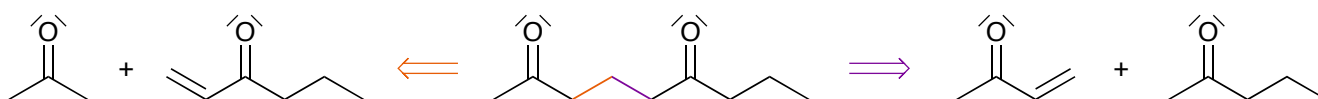
Application 35 Donner la structure des espèces intermédiaires et du produit final⁶. Il sera supposé que les conditions sont telles que l'énolate formé est le thermodynamique.



Considérons maintenant le raisonnement inverse : essayons de trouver l'énolate et l' α -énone utilisée pour réaliser une addition de Michael.

Application 36 Proposer des réactifs pour former la nonane-2,6-dione.

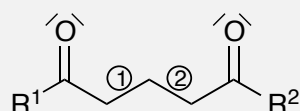
Il peut alors y avoir deux possibilités pour le choix des réactifs, selon la liaison formée au cours de l'addition nucléophile.



La stratégie de synthèse la plus appropriée est certainement la voie de gauche, puisqu'il n'est possible de former qu'un seul énolate à partir de la propan-2-one, alors que deux énolates peuvent être formés à partir de la pentan-2-one.

♥ A retenir

La réaction de Michael est une technique appropriée pour former des composés possédant la structure suivante :



Le choix de la liaison carbone-carbone à former lors de l'addition nucléophile, ① ou ②, dépend de la facilité de la mise en œuvre expérimentale.

Application 37

Préciser de quel énolate et de quelle α -énone est issue l'heptane-2,6-dione.

💡 Complément

Des variantes sont possibles. Il est par exemple possible d'alkyler l'énolate produit par l'addition 1,4 ou d'effectuer une condensation aldolique.

6. D'après K.P.C. Vollhardt et N.E. Schore, *Traité de chimie organique*, 4^{ème} éd., De Boeck, 2004, page 795.

IV.3. Application : annélation de Robinson

Réaction hors programme, mais récurrente aux concours.

L'**annélation de Robinson** consiste à former un cycle (un anneau, d'où le nom de la réaction) par condensation aldolique intramoléculaire après une réaction de Michael :

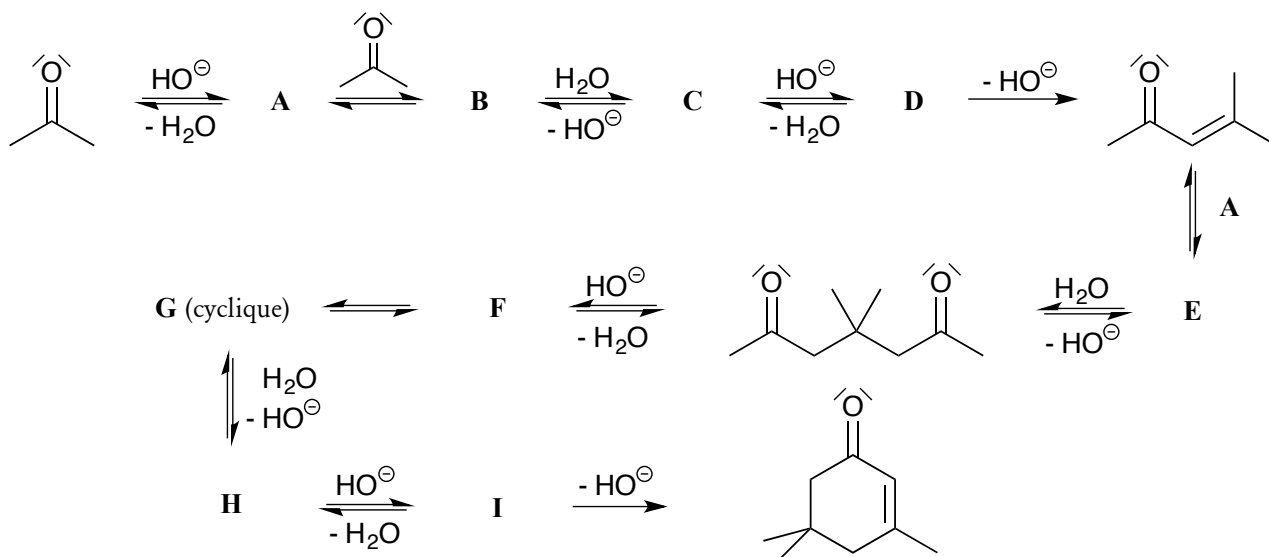
1. un énolate effectue une addition 1,4 sur une α -énone (éventuellement produite par une condensation aldolique antérieure),
2. après prototropie un autre énolate est formé, il effectue une addition nucléophile sur le groupe carbonyle issu de l'énolate précédent,
3. l'aldolate produit conduit à une α -énone par crotonisation.

La condensation aldolique pourrait être envisagée avec le produit de la réaction de Michael, mais cela conduit à un cycle à quatre chaînons peu stable. C'est ce qui explique la nécessité de la prototropie représentée, pour former un cycle à 6 atomes, stable (les angles entre liaisons sont conformes à ceux prédits par la théorie VSEPR).

♥ A retenir

Le produit obtenu par une réaction de Michael peut subir une condensation aldolique intramoléculaire pour former un composé cyclique. Cet enchaînement est appelé annélation de Robinson, et est utilisé pour la synthèse de cycles à six chaînons.

Application 38 Compléter la séquence réactionnelle suivante.



Corrections

Application 17 3-hydroxybutanal

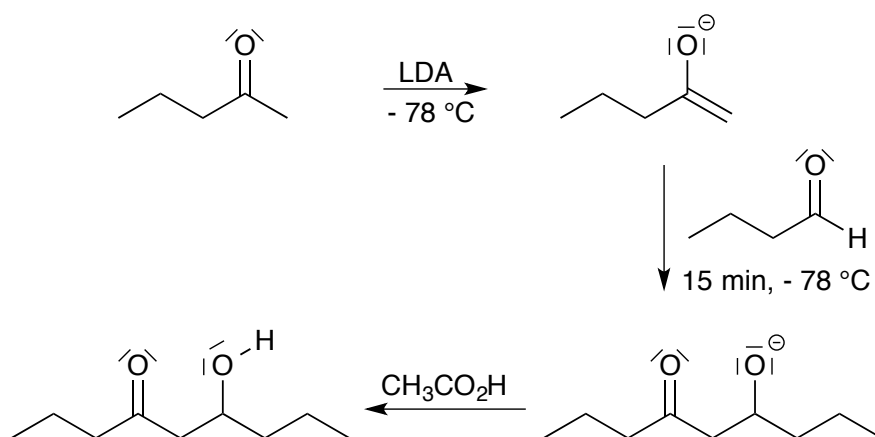
Application 19 Cet aldol est obtenu à partir d'éthanal.

Application 22

L'information stéréochimique est perdue lors de l'étape d'addition nucléophile.

Application 24 La butanone doit être déprotonée en position terminale. Il s'agit donc d'un contrôle cinétique (position moins encombrée, et double liaison formée moins substituée). La réaction sera effectuée à basse température, par exemple $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (mélange carboglace / acétone), avec du LDA.

Application 25

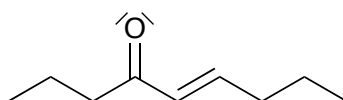


Application 26 Heptanal en milieu basique.

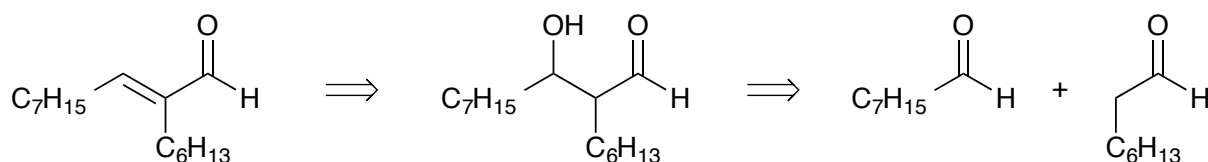
Application 27

Des alcènes sont formés par déshydratation intramoléculaire d'alcools en milieu acide.

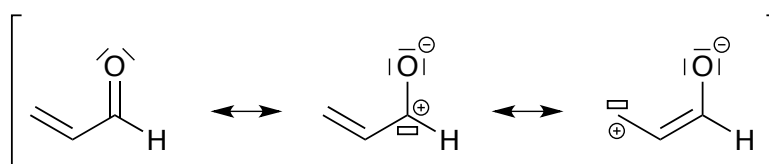
Application 28



Application 29 Seul l'octanal est nécessaire (une réaction avec l'éthanolate de sodium a conduit à un rendement de 79%).



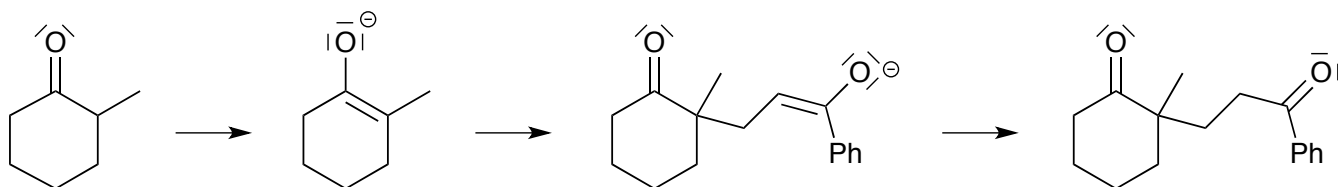
Application 30



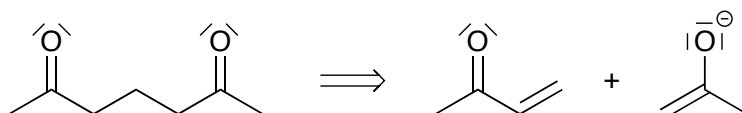
Application 31

En recherchant le plus grand coefficient en valeur absolue sur la BV de l' α -énone.

Application 33 Il s'agit d'une addition 1,4, puisque la double liaison carbone-carbone est déplacée au cours de la réaction.

Application 35

Application 37

Compte-tenu de la symétrie de la molécule cible il n'y a qu'une seule possibilité :


Application 38
