

# **CARBONYLES, ENOLS, ENOLATES: ALLONGEMENT DE CHAINE CARBONNEE ..2**

<u>I.SYNTHESE DES ALDEHYDES ET CETONES ( RAPPEL )</u> .....	2
A-GENERALITES SUR L'OXYDO-REDUCTION EN CHIMIE ORGANIQUE .....	2
B.OXYDATION DES ALCOOLS → ALDEHYDES ET CETONES .....	3
<u>II. STRUCTURE ET REACTIVITE DES CARBONYLES</u> .....	5
<u>1.Spectroscopie</u> .....	5
<u>2.Structure et réactivité</u> .....	5
2-A- C ELECTROPHILE : ADDITIONS NUCLEOPHILES D'HYDRURES => REDUCTIONS (REVISIONS) .....	5
2-B- C ÉLECTROPHILE : ADDITIONS NUCLÉOPHILES DE CARBONES NUCLEOPHILES (RÉVISIONS) .....	8
2-C- H <sup>+</sup> ACTIVE L'ELECTROPHILIE DU CARBONE DE C=O : AN D'ALCOOLS OU D'AMINES OU ... ..	8
2-D- LE H EN $\alpha$ EST LEGEREMENT ACIDE : COUPLES ALDEHYDE OU CETONE OU ESTER / ENOLATES .....	10
<u>3. Equilibre céto-énolique</u> .....	12
3-A- BILAN ET MECANISME .....	12
3-B- PREUVES EXPERIMENTALES DE L'EXISTENCE DES ENOLS .....	13
<u>III- EXPLOITATION DES PROPRIETES NUCLEOPHILES DES ENOLATES</u> .....	15
<u>1- Alkylation en <math>\alpha</math> des cétones et des esters</u> .....	15
<u>2. Le réaction d'aldolisation en milieu basique ordinaire, à T<sub>amb</sub></u> .....	16
<u>Foire aux Questions</u> .....	17
PEUT-ON AMELIORER LE RENDEMENT DE LA SYNTHESE D'UN CETOL ? .....	17
QUE SE PASSE-T-IL SI NOUS MELANGEONS UN ALDEHYDE ET UNE CETONE EN MILIEU BASIQUE ? .....	18
PEUT-ON TROUVER DES H ACIDES AILLEURS QUE EN $\alpha$ DE C=O ? .....	19
LES $\beta$ - ALDOLS OU $\beta$ -CETOLS FORMES SE DESHYDRATENT-ILS ? .....	20
<u>3- Réaction de Michaël : action d'un énolate sur un <math>\alpha</math>-énone</u> .....	22
MECANISME .....	22
<b>EXERCICES</b> .....	<b>23</b>

# CARBONYLES, ENOLS, ENOLATES: ALLONGEMENT DE CHAINE CARBONNEE

On appelle composés carbonyles des composés contenant le groupement C=O lié à deux alkyles (cétones) ou à un alkyle et un H (aldéhydes).

Par extension, on peut considérer que les acides carboxyliques et les esters font partie de cette classification malgré leur réactivité parfois différente. L'essentiel de ce chapitre concerne les aldéhydes et cétones, avec des extensions aux esters parfois.

Nomenclature des aldéhydes et cétones : suffixe **al** pour aldéhyde et **one** pour cétone  
**oxo** pour un carbonyle supplémentaire :

Propanone :

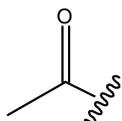
autrement appelée **acétone** (à connaître)

3-oxo propanal :

cyclohexanone :

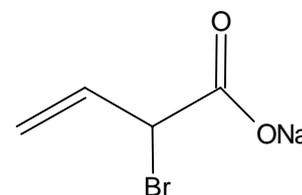
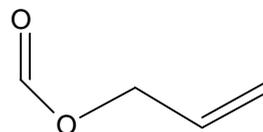
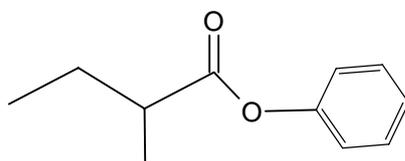
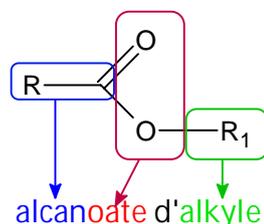
phényl méthyl cétone :

Groupe acétyl :



Nomenclature des esters :

alcanoate d'alkyle



## I.SYNTHESE DES ALDEHYDES ET CETONES ( RAPPEL )

Un mode de synthèse privilégié est l'oxydation des alcools.

### A-GENERALITES SUR L'OXYDO-REDUCTION EN CHIMIE ORGANIQUE

On peut classer les produits de chimie organique selon leur groupe formel d'oxydo réduction. La transformation d'un produit en un autre au sein du même groupe ne fait pas appel à une réaction d'oxydo-réduction (addition, substitution, hydrolyse, hydratation etc. ).

Par contre un changement de groupe se fait par oxydation ou réduction, obligatoirement.

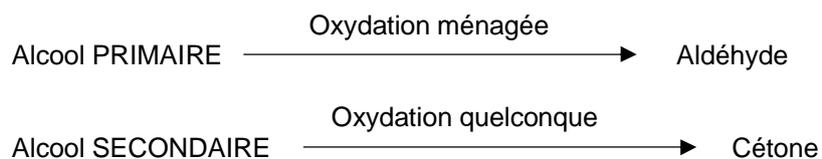
Une **oxydation** se traduit par l'**augmentation du nombre de liaison avec un élément électronégatif (O ou X) au détriment de liaisons C- H ou C- C , ou par la perte de H<sub>2</sub> .**

Une **réduction** se traduit par une **addition de H<sub>2</sub>** en général. ⚡ Une déshydratation ou une élimination de HX qui diminuent le nombre de liaison avec un élément électronégatif créent aussi une insaturation et ne sont donc pas des réductions (voir tableau qui suit).

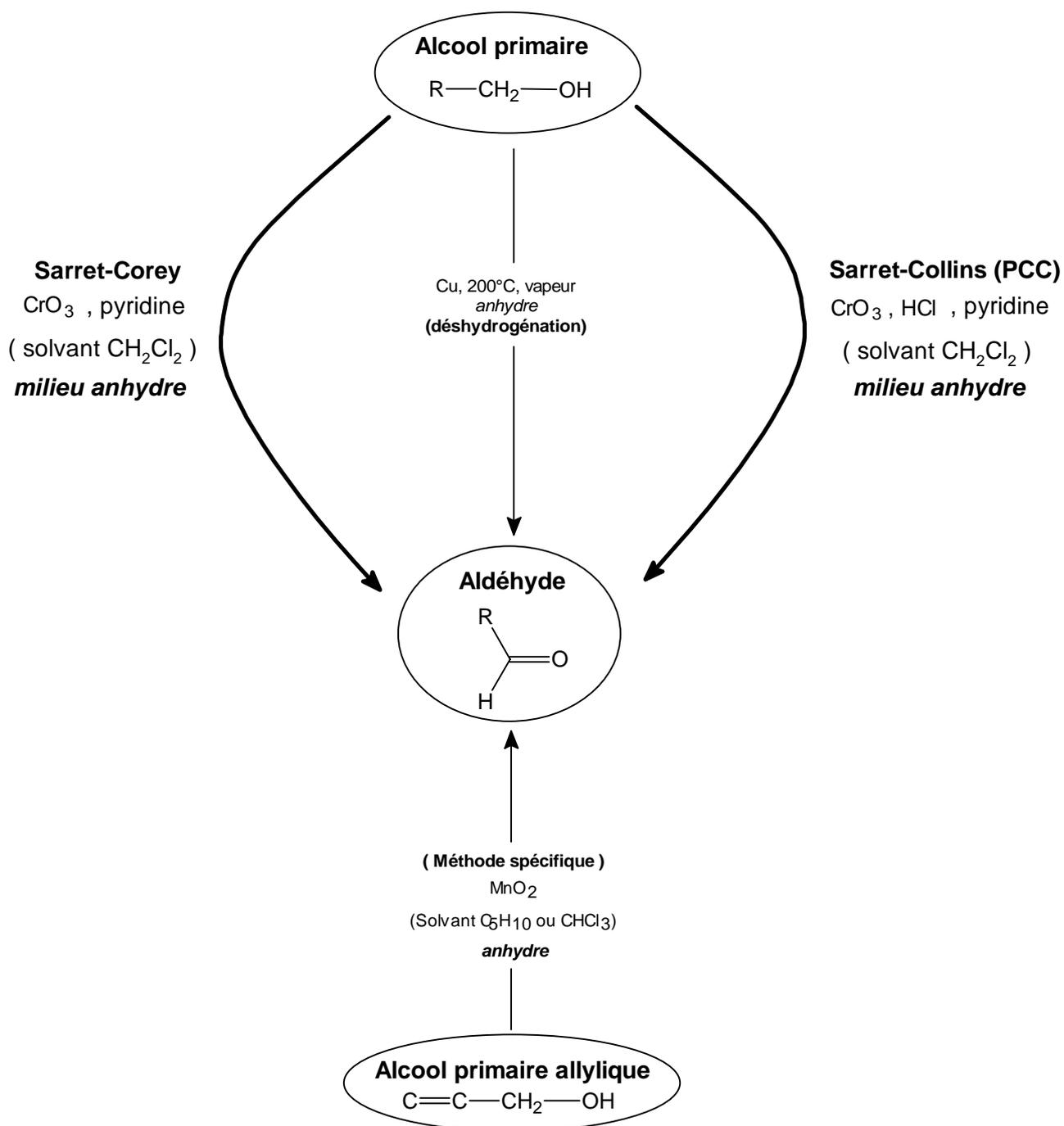
Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5
Alcane	Alcène Alcool R-X	Alcyne Aldéhyde Cétone  Epoxyde Diol	Ac.carboxylique Ester Amide Chlorure d'acyle	CO <sub>2</sub>

Attention aux transformations qui coupent la molécule (avec diminution du nombre de C ) : plus subtile...

B. OXYDATION DES ALCOOLS → ALDEHYDES ET CETONES

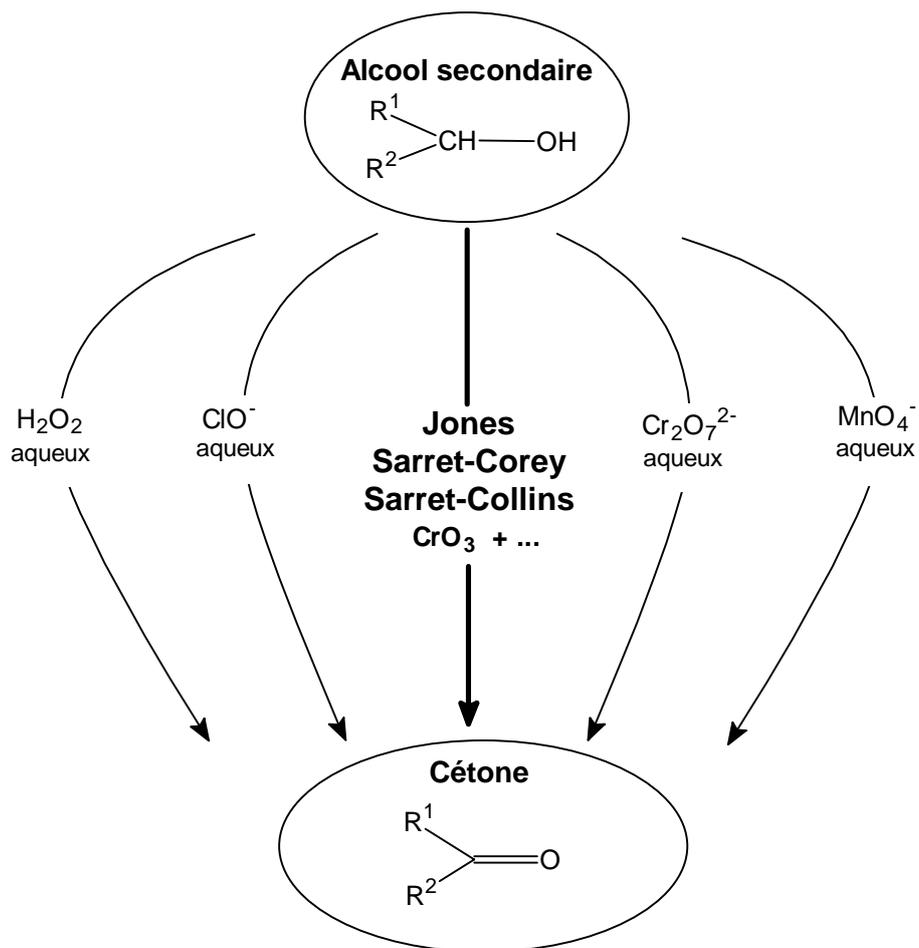


**Méthodes d'oxydation MENAGÉE d'un alcool primaire pour OBTENIR UN ALDEHYDE**  
**en milieu anhydre**



## Méthodes d'oxydation d'un alcool secondaire pour OBTENIR UNE CETONE

Toutes méthodes, tous milieux



Les mêmes milieux appliqués à des alcools primaires → .....

Les mêmes milieux appliqués à des aldéhydes → .....

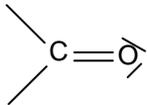
## II. STRUCTURE ET REACTIVITE DES CARBONYLES

### 1. Spectroscopie

- En spectroscopie: IR:  $1730\text{ cm}^{-1}$  modifiée par conjugaison  
 RMN: H-C-C=O déblindé (2 à 3 ppm)  
 H-C=O très fortement déblindé (10ppm) couple avec  $^3J$  très faible  $\approx 2\text{Hz}$

### 2. Structure et réactivité

Plus électronégatif que C, l'oxygène induit un moment dipolaire de la liaison C=O soit  $\text{C}=\overset{\delta^-}{\text{O}}^{\delta^+}$



Le carbone carbonylé est plan, lié par une liaison  $\sigma$  et une liaison  $\pi$  avec l'oxygène, portant lui, de façon classique deux doublets libres.

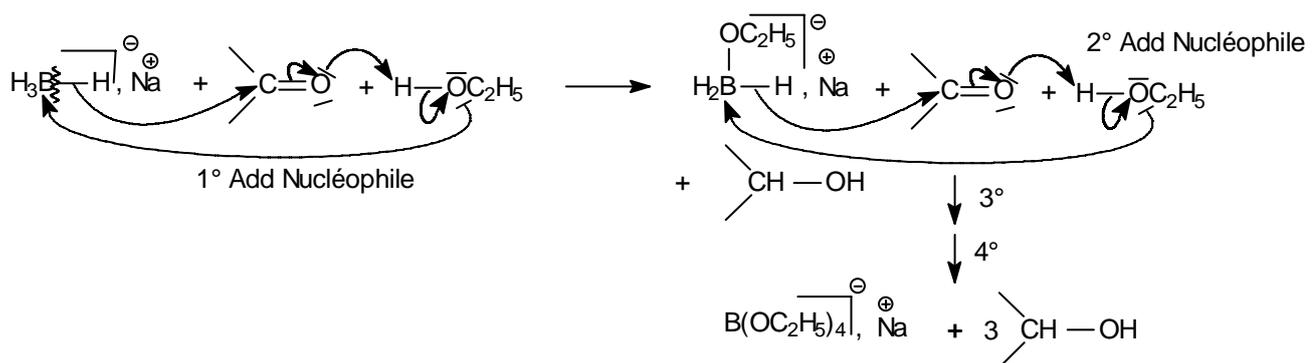
#### 2-A- C ELECTROPHILE : ADDITIONS NUCLEOPHILES D'HYDRURES = REDUCTIONS (REVISIONS)

Les hydrures fournissent des ions  $\text{H}^-$ . On distingue 4 sources d'hydrures :

Hydrures de sodium ou lithium	Borohydrures de sodium	Aluminohydrures de lithium	DiBaI-H
$\text{Na}^+, \text{H}^-$ ou $\text{Li}^+, \text{H}^-$	$\text{Na}^+, \text{BH}_4^-$	$\text{Li}^+, \text{AlH}_4^-$	$(\text{iso-Butyl})_2\text{Al-H}$
$\rightleftharpoons \text{H}^-$	$4 \text{H}^-$	$4 \text{H}^-$	$\text{H}^-$
Peu spécifique : BASE $\rightarrow \text{H}_2$ Action nucléophile parasite	Chimiosélectif : Aldéhydes et cétones $\rightarrow$ alcools	NON Chimiosélectif Aldéhydes, cétones & ESTERS $\rightarrow$ alcools	à $-60^\circ\text{C}$ ESTERS $\rightarrow$ Aldéhydes
Prioritairement BASIQUE	Prioritairement NUCLEOPHILES $\Rightarrow$ REDUCTIONS		

#### Mécanismes et bilans des actions nucléophiles $\rightarrow$ réductions :

**Action de  $\text{NaBH}_4$  sur les aldéhydes et cétones : le solvant R-OH est actif, mécanisme CONCERTÉ  $\rightarrow$  Alcool**

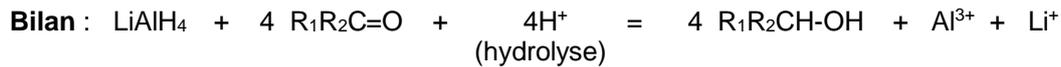
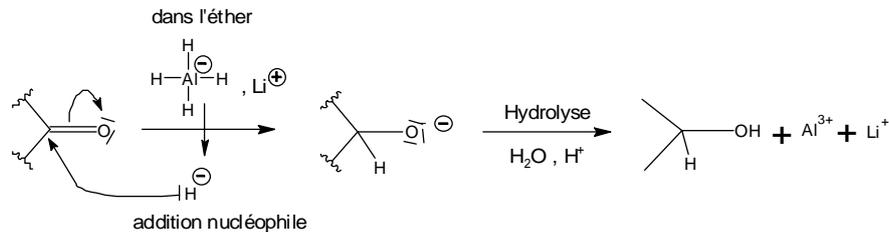


Il faut donc  $\frac{1}{4}$  de mole de borohydrures de sodium par mole d'aldéhyde ou cétone.

En réalité, il en faut un excès, qu'il convient d'hydrolyser ensuite, par addition de  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}^+$  (signalé... ou pas !). L'hydrolyse acide produit alors  $\text{H}_2$  gazeux.

**Action de  $\text{LiAlH}_4$  sur les aldéhydes et cétones : en milieu strictement APROTIQUE  $\rightarrow$  Alcool (après hydrolyse)**

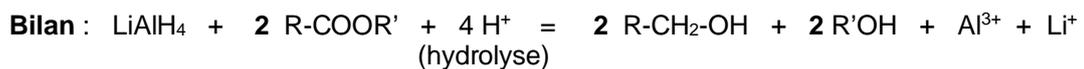
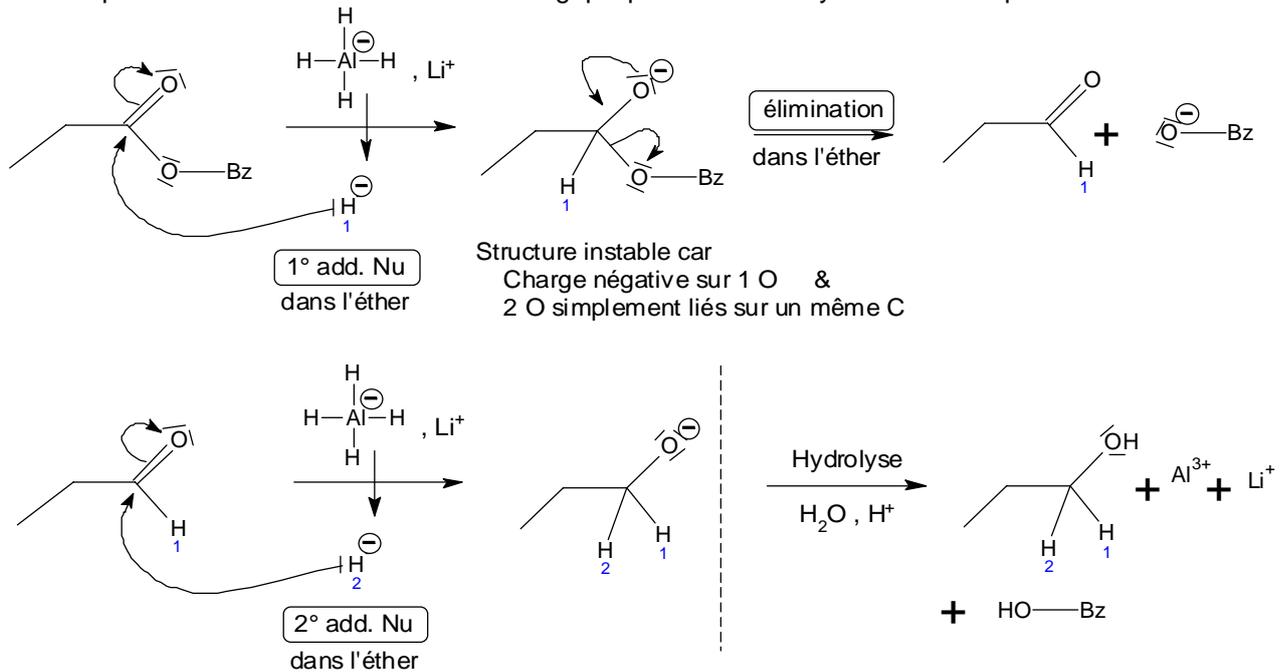
On peut proposer le mécanisme simplifié suivant où l'on admet que  $\text{Li}^+$ ,  $\text{AlH}_4^-$  est donneur de 4 ions hydruure  $\text{H}^-$  :



( ce bilan concerne l'ensemble des 2 étapes expérimentales : AN en milieu APROTIQUE, puis, hydrolyse acide )

**Action de  $\text{LiAlH}_4$  sur les esters : Addition 1, Elimination , Addition 2  $\rightarrow$  Alcool (après hydrolyse)**

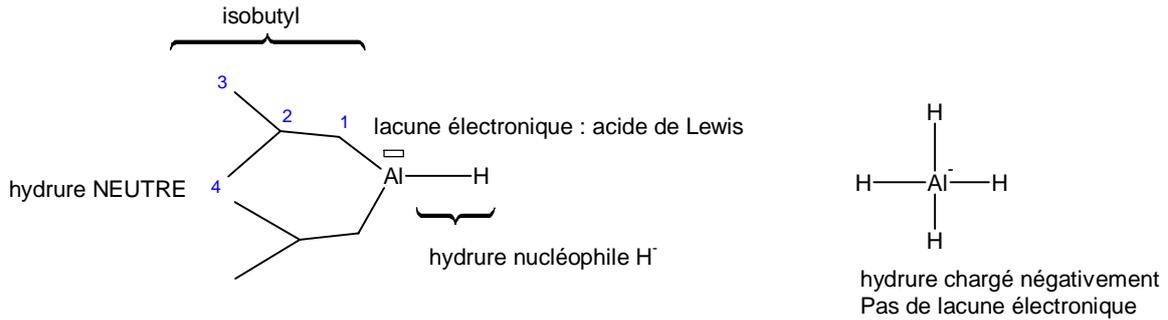
Le mécanisme procède exactement selon la même logique par action des hydruures fournis par  $\text{AlH}_4^-$  :



On ne manquera pas de faire l'analogie entre ce mécanisme et le mécanisme de l'addition de 2 organomagnésiens sur un ester  $\rightarrow$  alcool.

## Action du DiBAL-H sur les esters à -60°C : Réduction ménagée → Aldéhyde (après hydrolyse)

DiBAL-H signifie Di isoButyl ALuminium HydruRE



Les structures très différentes du diBAL-H et de  $\text{LiAlH}_4$ , ainsi que le contrôle strict de la température, permet de réaliser une réduction ménagée, en empêchant l'élimination spontanée de l'alcoolate de la structure intermédiaire instable :

On peut proposer le mécanisme simplifié suivant :

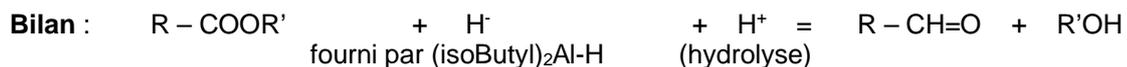
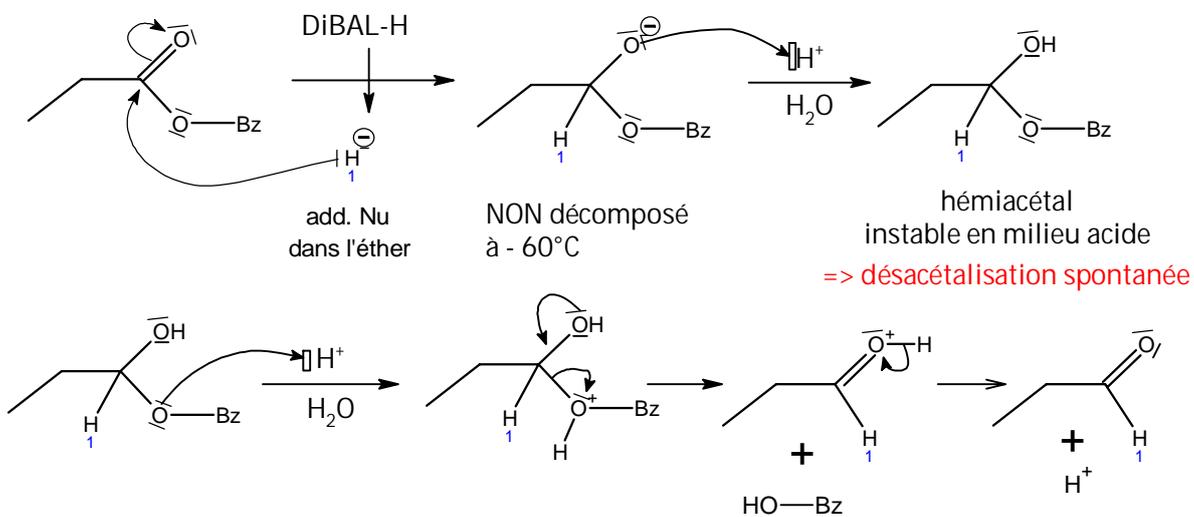


Tableau récapitulatif des réductions en chimie organique

Réactif	Conditions	Nom	Chimiosélectivité : réaction sur ...		
			Aldéhydes R-CH=O Cétones R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> C=O	Esters R-C=O OR'	Alcènes
H <sub>2</sub> (gaz)	P = 2 à 200 Bars T = 50 à 100°C	Dihydrogénation	Alcools R-CH <sub>2</sub> -OH R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> CH-OH	NON	OUI (alcane)
NaBH <sub>4</sub>	Solvant <b>ETHANOL</b>	Borohydrure de sodium	Alcools R-CH <sub>2</sub> -OH R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> CH-OH	NON	NON
LiAlH <sub>4</sub>	1) Solvant aprotique polaire (éther) 2) H <sub>2</sub> O, H <sup>+</sup>	Aluminohydrure de lithium	Alcools R-CH <sub>2</sub> -OH R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> CH-OH	<b>Alcool</b> : R-CH <sub>2</sub> -OH (+ R'OH)	NON
$(\text{isoButyl})_2\text{Al-H}$	1) Solvant ♦ ni protique, ♦ ni base de Lewis <b>Toluène, T = -60°C</b> 2) H <sub>2</sub> O, H <sup>+</sup>	DiBAL-H	OUI ( alcools )	<b>Aldéhyde</b> : R-CH=O (+ R'OH)	NON

## 2-B- C ÉLECTROPHILE : ADDITIONS NUCLÉOPHILES DE CARBONES NUCLEOPHILES

**Exemples** : Donner les mécanismes et produits des séquences suivantes

Action du bromure de butyl magnésium sur le propanal, suivi d'hydrolyse acide.

Action du cyanure de potassium sur la cyclohexanone, suivie d'une hydrolyse acide

Propyne + Na  $\rightarrow$  A ; A + méthyl phényl cétone  $\rightarrow$  B ; B + H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentré, à chaud  $\rightarrow$  C

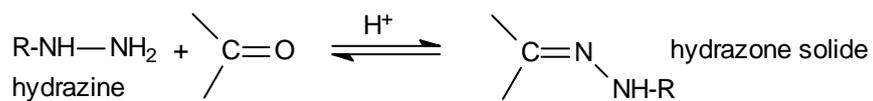
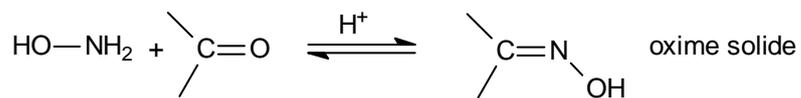
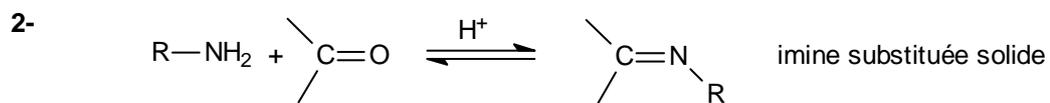
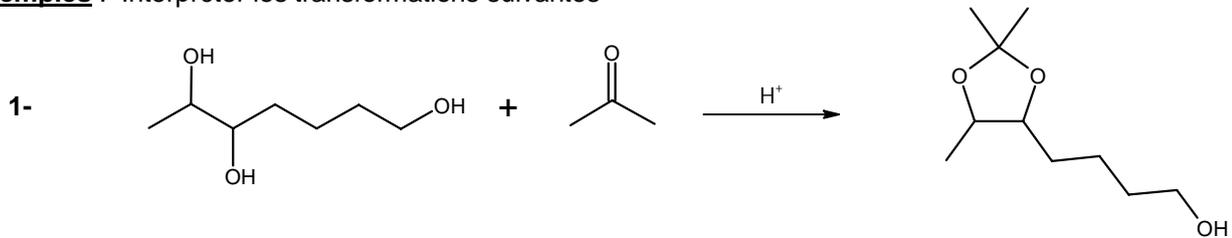
## 2-C- H<sup>+</sup> ACTIVE L'ELECTROPHILIE DU CARBONE DE C=O : AN D'ALCOOLS OU D'AMINES OU ...

•L'oxygène  $\delta^-$  est protonable : le carbone d'un C=OH<sup>+</sup> est beaucoup plus électrophile que celui de C=O

$C=O + H^+ \rightleftharpoons C=OH^+$   $pK_A = -10$  pour un aldéhyde et  $-7$  pour une cétone...La forme protonée est toujours en quantité très faible dans le milieu, en présence d'un acide fort,... en quantité catalytique...

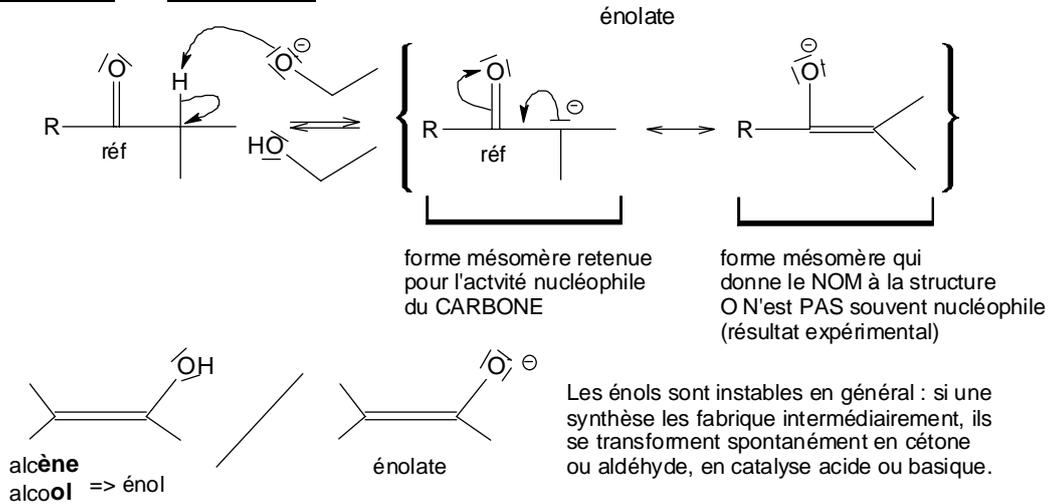
Le carbone électrophile de C=OH<sup>+</sup> est bien plus électrophile que celui de C=O : des nucléophiles moins puissants, ou peu présents , peuvent agir.

**Exemples** : Interpréter les transformations suivantes



Les **aldéhydes, les cétones, les esters**, présentent une acidité particulière, faible, mais exploitable, du H situé en  $\alpha$  du carbone porteur de la fonction oxo ( oxo : C=O ) . Alors que le  $pK_A$  d'un alcane est environ 40, celui des aldéhydes, cétones et esters est inférieur à 25. Le moteur de cette acidité est la stabilisation par résonance de la base conjuguée.

Ils donnent en milieu basique, par équilibre A/B, en enlevant un H éventuellement présent en  $\alpha$  du C=O, un énolate, **stabilisé par résonance** , et **nucléophile**.

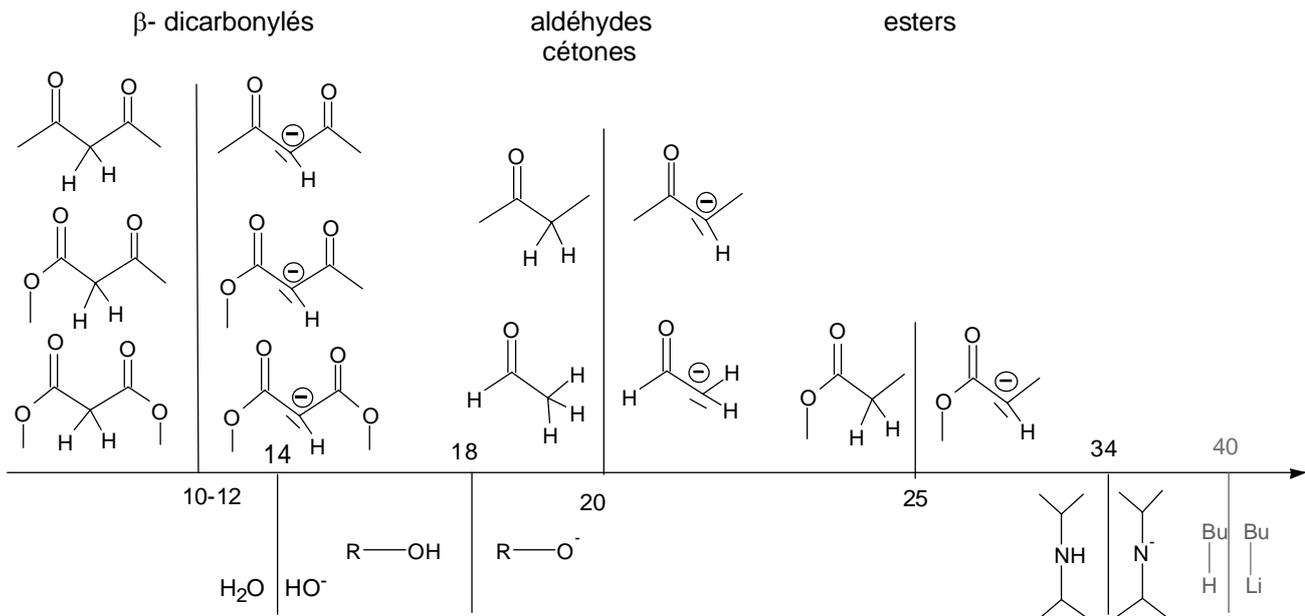


Nous privilégierons TOUJOURS dans l'écriture de Lewis la forme dont la charge est "posée" sur le carbone : En effet , **les énolates sont généralement nucléophiles par l'atome de carbone**. Nous justifierons ce résultat dans le chapitre "réactivité dans le modèle des orbitales moléculaires".

• **Choix de la base :**

C'est d'une part le  $pK_A$  du couple  $O=C - C - H / O=C - C - H^-$  , et d'autre part la volonté d'obtenir l'énolate soit par une réaction totale soit par une réaction équilibrée ( et ensuite déplacer cet équilibre par consommation de l'énolate nucléophile) qui détermine le choix de la base .

$pK_A$  des dérivés carbonylés ( à connaître ) et des bases utiles ( à connaître )

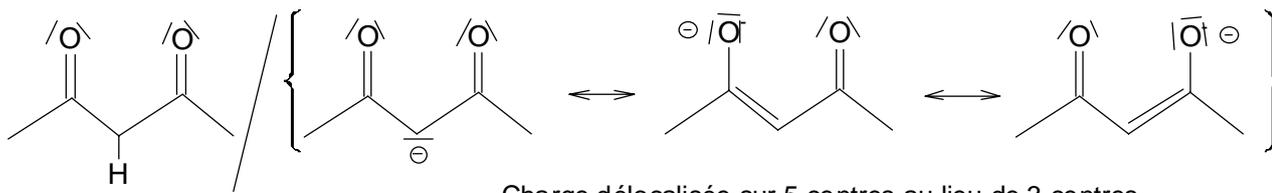


Le milieu basique **Potasse alcoolique (c'est-à-dire KOH dissous dans l'éthanol)** ou ( EtOH / EtO<sup>-</sup> , obtenu par action du potassium métallique en défaut sur l'éthanol ) est le milieu le plus courant => énolate minoritaire

La LDA sera utilisée sur les aldéhydes, cétones et esters, dans les cas où l'énolate doit être obtenu de façon totale.

BuLi est à éviter en première intention, car il est une base mais aussi **nucléophile** sur les aldéhydes et cétones, Il en est de même pour les ions hydruure H<sup>-</sup> qui peuvent réduire la fonction C=O , plutôt que d'agir comme base.

Pourquoi le  $pK_A$  des dérivés  $\beta$ -dicarboxylés est-il nettement plus faible, c'est-à-dire pourquoi les dérivés  $\beta$ -dicarboxylés sont-ils plus acides ?

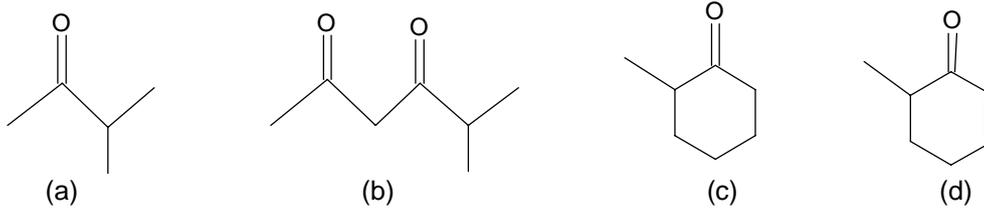


Charge délocalisée sur 5 centres au lieu de 3 centres  
 $\Rightarrow pK_A$  décroît de 10 unités environ

L'obtention de ces énolates peut donc être totale même en présence de potasse alcoolique ou potasse aqueuse...

- **Choix du H en  $\alpha$  :**

Les dérivés carbonyles présentent souvent plusieurs H en  $\alpha$ , non équivalents :



**Règle n°1 :** Dans le cas où un énolate présente plus de formes mésomères qu'un autre, il est largement majoritaire. Le résultat ainsi prévu est confirmé par l'expérience. Les conditions expérimentales importent peu

**Cas n° 2 :** Dans le cas où les différents énolates possibles présentent le même nombre de formes mésomères ( pas de résonance supplémentaire / résonance sur 3 centres ), le choix de l'H à arracher peut se raisonner par l'**encombrement** ( aspect ..... , c'est-à-dire ..... ), ou par le nombre de substituants portés la fonction alcène de l'énolate de résonance **produit**, d'autant plus **stable** que ce nombre est grand ( aspect ..... ).

Rappeler le principe de base pour obtenir un contrôle cinétique :

Rappeler le principe de base pour favoriser un contrôle thermodynamique :

Préciser pour chaque dérivé carbonyle l'énolate obtenu selon que l'on travaille sous contrôle cinétique ou thermodynamique.

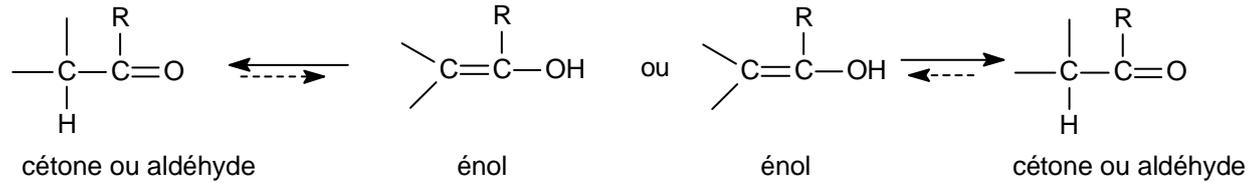
- **Intérêt des énolates : Ils sont NUCLEOPHILES par l'atome de carbone (le plus souvent) :**

On développera cette propriété des énolates dans le § III.

### 3. Equilibre céto-énolique

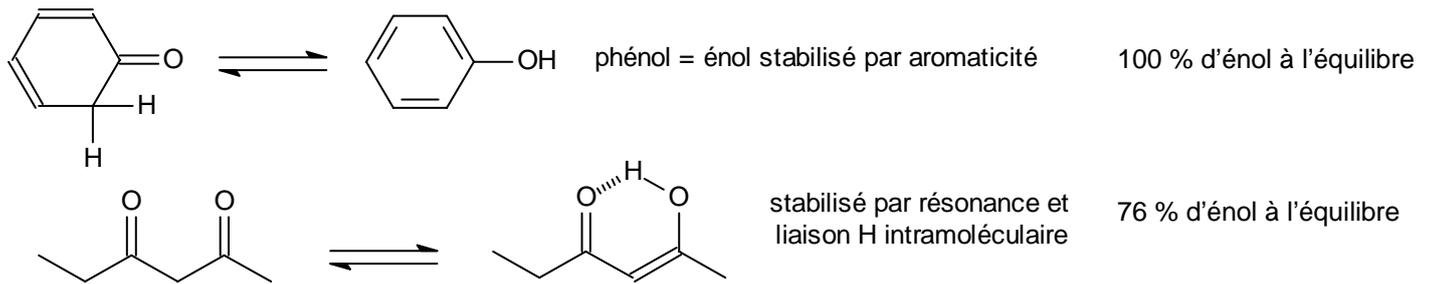
#### 3-A- BILAN ET MECANISME

Les carbonyles sont soumis à un équilibre spontané :



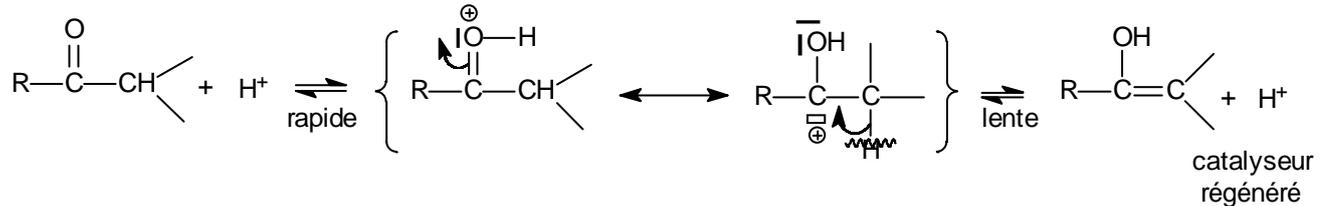
On appelle l'équilibre global un **EQUILIBRE DE TAUTOMERIE CETO-ENOLIQUE**, généralement TRES déplacé vers la fonction carbonyle ( $\Leftrightarrow$  **les énols sont peu stables**) : par exemple  $10^{-4}$  % d'énol pour l'éthanal à l'équilibre,  $10^{-6}$  pour la propanone ou acétone.

Il arrive toutefois de rencontrer des énols stables :

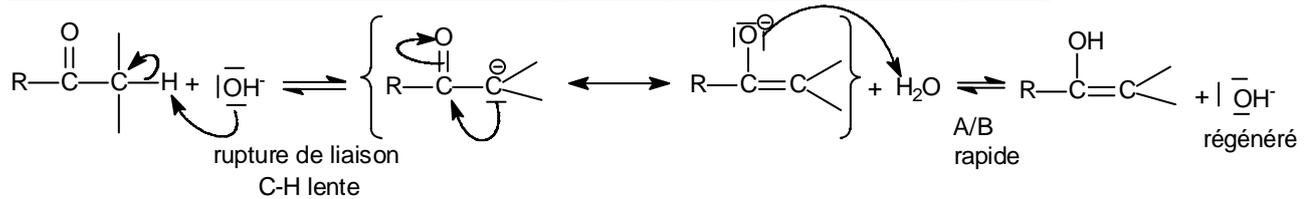


L'équilibre s'établit très lentement en absence de catalyseur mais est au contraire **rapide en catalyse acide ou basique**

Mécanisme de la formation de l'énol en catalyse acide (très peu avancé en général)

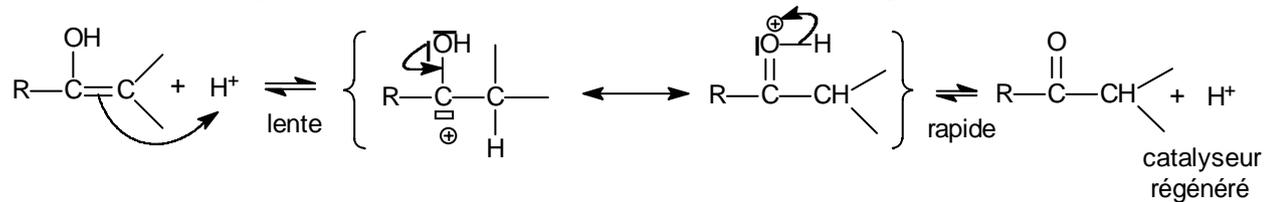


Mécanisme de la formation de l'énol en catalyse basique (très peu avancé en général)

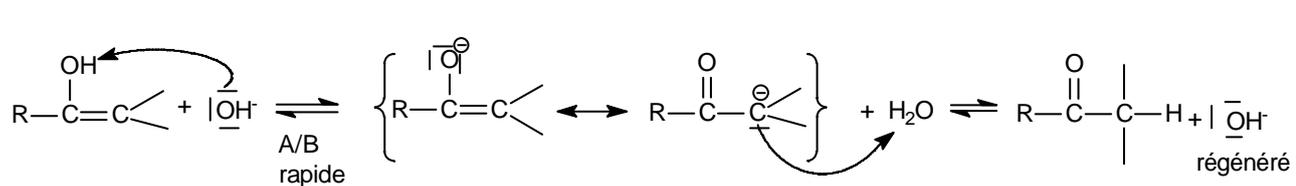


**ENOLATE stabilisé par résonance**

Mécanisme de la disparition de l'énol en catalyse acide (très avancé en général)



Mécanisme de la disparition de l'énol en catalyse basique (très avancé en général)



**ENOLATE stabilisé par résonance**

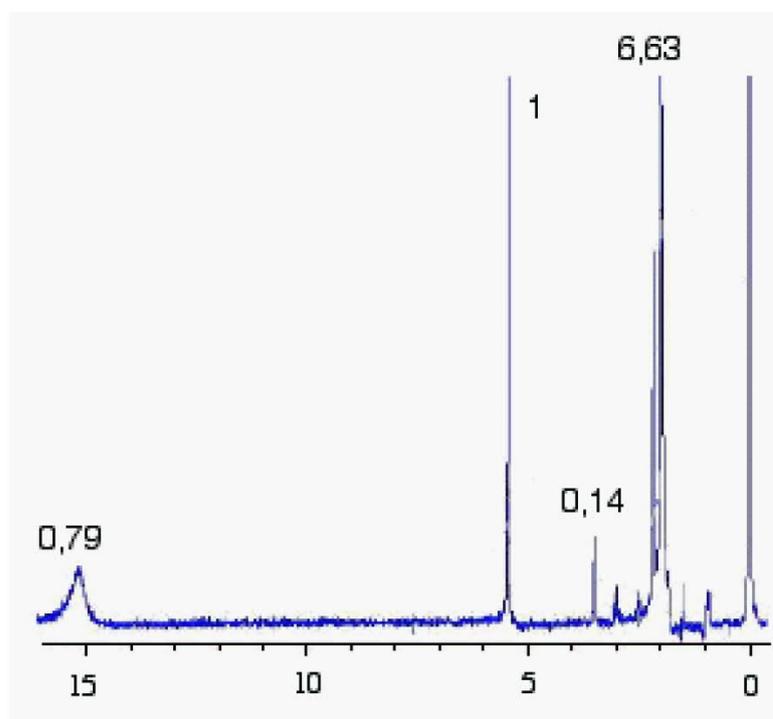
• Les énols sont visibles en RMN :

Données RMN :

$\delta$ (ppm)	2,0-2,5	3,5-4	5-7	14,5-16,5	1,5-2

Les composés ayant un groupement  $CH_2$  voisin de deux carbonyles  $C=O$  ont un comportement particulier. La forme énol est présente dans des proportions importantes et l'acidité de ces composés est remarquable.

Le spectre RMN de l'acétylacétone , en solution dans  $CCl_4$ , est donné ci-dessous :

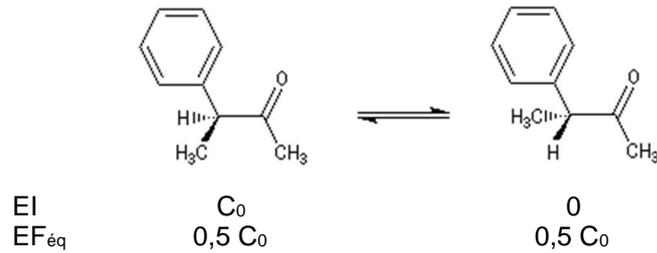
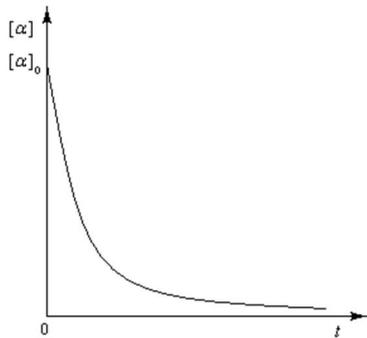


L'indication portée à côté de chaque pic représente sa surface, déterminée expérimentalement par intégration, le pic à  $\delta = 5,5$  étant pris pour référence.

1. Rappeler l'intérêt de la mesure de la surface de chaque pic.
- Ce spectre fait apparaître la présence des 2 formes énol et cétone.
2. Ecrire les formes semi-développées des 2 formes de l'acétylacétone.
  3. Justifier la valeur très élevée du déplacement chimique à 15 ppm. La valeur de la surface mesurée est-elle fiable ?
  4. Attribuer tous les autres pics aux H des 2 formes.
  5. Evaluer le % de chaque forme et justifier sa valeur.

• Racémisation du carbone asymétrique en  $\alpha$  d'un C=O:

Il s'agit de la transformation qui accompagne le passage d'un composé énantiopur au mélange racémique des deux énantiomères. Elle s'accompagne d'une diminution du pouvoir rotatoire de la solution, de la valeur caractéristique du composé pur jusqu'à zéro.



Interprétation :

**Remarque :** cette racémisation étant très accélérée en milieu légèrement acide ou légèrement basique, c'est un gros souci en industrie pharmaceutique, car les méthodes de purification utilisent souvent des milieux légèrement acide ou basique. C'est aussi une raison des dates limites parfois courtes d'utilisation de certains médicaments.

### III- EXPLOITATION DES PROPRIETES NUCLEOPHILES DES ENOLATES.

#### 1- Alkylation en $\alpha$ des cétones et des esters

Les énolates des cétones et esters réagissent sur les dérivés halogénés par  $S_N2$  en général. Le nucléophile étant encombré, la réaction fonctionne mieux avec des dérivés halogénés primaires, au pire secondaires. On parle d'**alkylation** de l'énolate.

#### **Exemples:**

**-1-** Un mélange stoechiométrique de penta 2,4 dione et chloroéthane dans de la potasse alcoolique donne la 3-éthyl penta 2,4-dione.

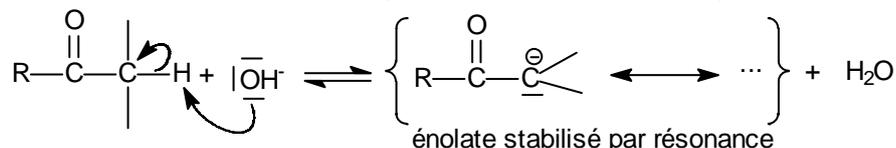
**-2-** En présence d'un excès de dérivé halogéné, on observe une di-alkylation :

 **Cette réaction ne se produit pas, dans ces conditions ( potasse alcoolique), avec les aldéhydes**, car une autre réaction plus rapide entre en compétition : l'aldolisation.

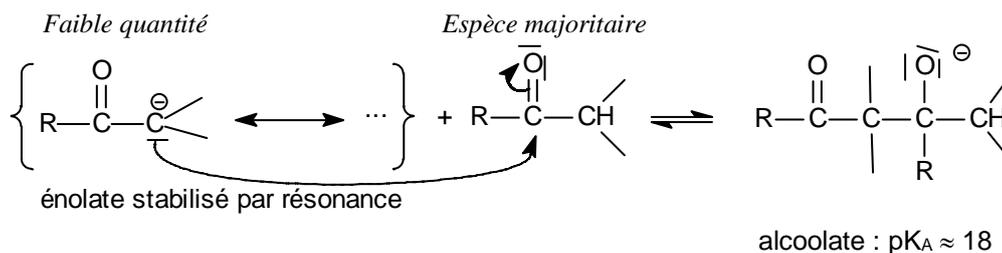
## 2. La réaction d'aldolisation en milieu basique ordinaire, à $T_{amb}$

On a vu qu'en milieu basique ordinaire, les aldéhydes ou cétones donnent, par équilibre A/B, en enlevant un H, éventuellement présent en  $\alpha$  du C=O, un énolate, nucléophile. Le milieu basique **Potasse alcoolique (c'est-à-dire KOH dissous dans l'éthanol)** est le plus courant.

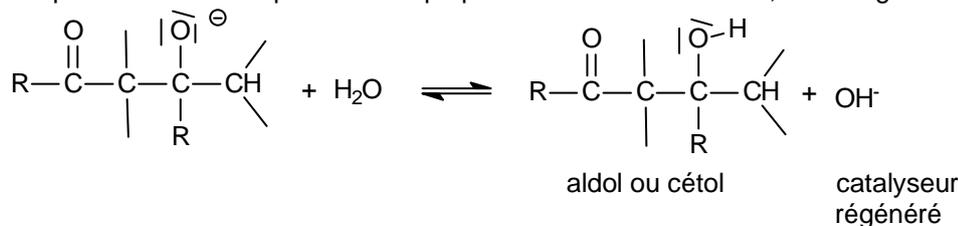
Nous privilégions dans l'écriture de Lewis la forme compatible avec l'activité nucléophile du carbone de l'énolate:



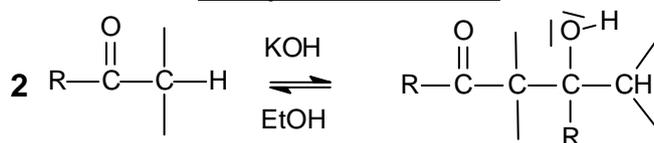
Cet équilibre A/B est, en présence d'une base ordinaire (soude, potasse, potasse alcoolique) assez peu déplacé vers la droite. L'énolate est donc en présence d'une grande quantité de son acide associé, le dérivé carbonyle électrophile :



Un équilibre A/B avec l'eau produite lors de la première étape permet d'obtenir un alcool, et de régénérer  $\text{OH}^-$  :



Le bilan réactionnel est donc le suivant, à température ambiante :



Si  $R = H$ , c'est-à-dire à partir de deux molécules d'aldéhyde, on parle d'**aldolisation**. On obtient un  $\beta$  aldol.  
Si  $R = \text{alkyl}$ , soit à partir de deux molécules de cétone, on parle de **cétolisation**. On obtient un  $\beta$  cétoal.

Toutefois, il est communément admis de parler d'aldolisation, et de  $\beta$  aldol **en toutes circonstances**...

L'**aldolisation** est une réaction en équilibre très déplacé vers l'aldol : le rendement est quasiment de 100%.

La **cétolisation** est une réaction en équilibre très peu avancé : le rendement est de ...5%.

La réaction d'un énolate d'ester sur lui-même est négligeable : les énolates d'esters réagissent sur d'autres électrophiles comme on l'a vu avec les dérivés halogénés par exemple.

La réaction est particulièrement avancée avec les aldéhydes car le carbone d'un aldéhyde est TRES électrophile ( et => alkylation d'un aldéhyde "impossible").

Au contraire, le carbone électrophile d'une cétone, et encore plus celui d'un ester, est faiblement électrophile. C'est cette moindre électrophilie qui conduit à ces différences de réactivité ( et => alkylations faciles )

Justifications :

- le C d'une cétone subit deux effets inductifs donneurs d' $e^-$  des deux gpes alkyl alors qu'un aldéhyde n'en subit que un. Son centre électrophile C est donc porteur d'une charge + moindre.

- le C de l'ester est dans un nuage de résonance entre de C=O et l'O, ce qui ne le rend sensible qu'aux excellents nucléophiles, peu encombrés. Ce n'est pas le cas de son propre énolate.

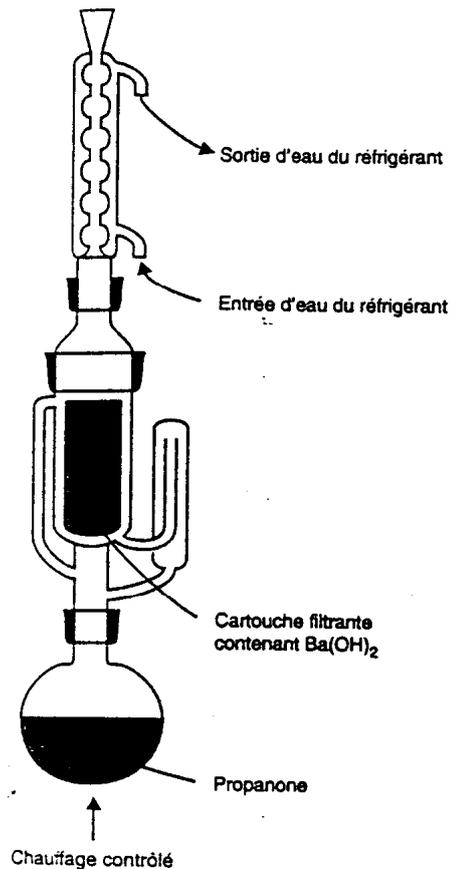
## Foire aux Questions...

### PEUT-ON AMELIORER LE RENDEMENT DE LA SYNTHÈSE D'UN CÉTOL ?

**OUI**, par l'emploi d'un réacteur particulièrement "rusé" : l'**extracteur de SOXLHET**

La réaction de céto-lisation est un équilibre catalysé dans les deux sens par une base, pour simplifier, notée  $\text{OH}^-$ . Si le céto-l formé, est isolé du catalyseur basique...alors, il reste en l'état. L'extracteur de soxhlet permet de piéger le céto-l formé par l'équilibre (rendement 5%) dans une zone hors catalyse, tout en remettant la cétone n'ayant pas réagi en présence du catalyseur...après plusieurs cycles un rendement de quasiment 100% peut être atteint.

$\text{Ba}(\text{OH})_2$  est souvent la base solide fournisseur de  $\text{OH}^-$  utilisée dans l'extracteur de soxhlet.



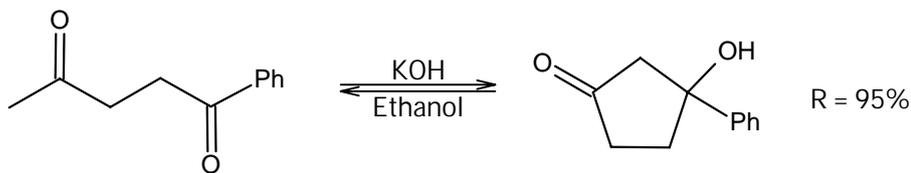
La cétone se vaporise et s'élève dans le réfrigérant où elle se condense: le liquide reflue dans la cartouche filtrante de  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  base solide, insoluble dans la cétone: la réaction se produit dans la cartouche. Le siphon renvoie le mélange en équilibre (cétone / céto-l) dans le ballon.

La température d'ébullition du céto-l étant beaucoup plus élevée que celle de la cétone, les vapeurs montant du ballon restent très largement plus riches en cétone: le céto-l est donc piégé dans le ballon grâce à sa forte masse moléculaire qui induit une température d'ébullition plus élevée que celle de la cétone source.

Par contre toute trace de base dans le ballon déplacerait définitivement l'équilibre dans le ballon aussi.

Une justification du mauvais rendement de la céto-lisation hors soxhlet est la moins bonne électrophilie du C de la cétone, plus encombré et moins électrophile car subissant 2 effets + Inductifs.

### Cas particulier des cyclisations :

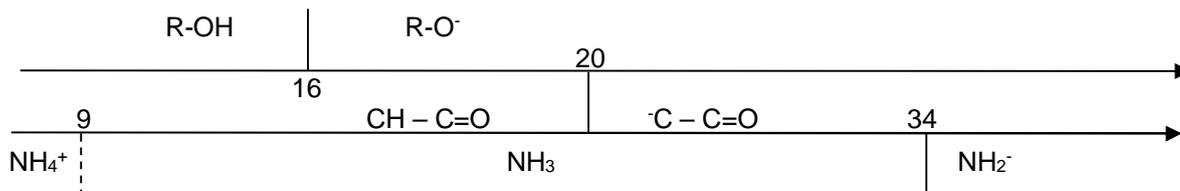


sans soxhlet !

**QUE SE PASSE-T-IL SI NOUS MELANGEONS UN ALDEHYDE ET UNE CETONE EN MILIEU BASIQUE ?**

**Le résultat dépendra fortement des conditions expérimentales :**

On rappelle:



**Protocole 1 :**

Dissoudre **3g de potasse dans 20 ml d'éthanol** dans un ballon surmonté d'un reflux et d'une ampoule de coulée. Verser dans l'ampoule de coulée un mélange équimolaire d'éthanal et d'acétone ( 10 ml de chaque). Verser goutte à goutte le mélange dans le ballon maintenu à température ambiante.

Il va se produire une **aldolisation (mixte) NON DIRIGEE**

Sur les 4 produits possibles, 2 seront néanmoins majoritaires, ceux pour lesquels l'aldéhyde a joué le rôle d'électrophile :

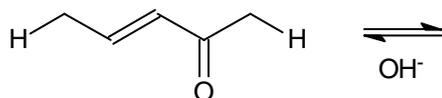
**Protocole 2 :**

Introduire dans un ballon de **l'amidure de sodium** en solution dans de l'éther. Par l'ampoule de coulée, ajouter goutte à goutte une quantité stœchiométrique de propanone. Après disparition de la totalité du solide, verser goutte à goutte une quantité stœchiométrique d'éthanal, en restant à température ambiante.

Il va se produire une **aldolisation (mixte) DIRIGEE**

**NON, quoique...**

L' H en  $\alpha$  d'un carbonyle est acide car la base conjuguée présente une stabilisation par résonance...L'H de la fonction aldéhyde ne peut en aucun cas présenter cette acidité, ni l'H en  $\beta$  ou plus loin :

**MAIS ...**

Donc **tous les H en  $\alpha$  d'un système conjugué présentent une acidité**. La base conjuguée est donc un nucléophile au même titre qu'un énolate simple.

## OUI et même très facilement...c'est la crotonisation

La déshydratation se fait sous contrôle thermodynamique, or les  $\beta$ -cétols et  $\beta$ -aldols peuvent conduire à des alcènes conjugués et donc leur déshydratation est aisée.

### Vocabulaire :

La déshydratation d'un aldol ou cétol s'appelle une CROTONISATION ( on parle de crotonaldéhyde pour le produit obtenu à partir d'un aldéhyde...)

L'ensemble aldolisation + crotonisation s'appelle CONDENSATION ALDOLIQUE.

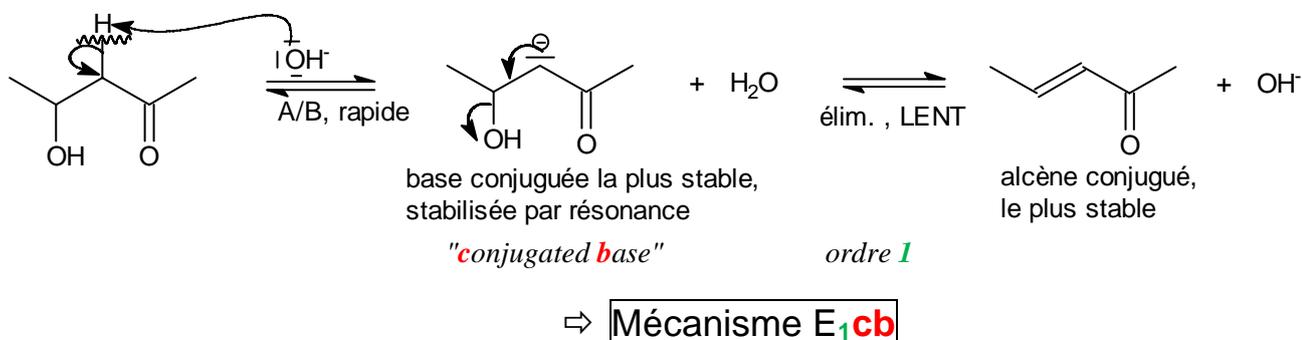
cétolisation + crotonisation s'appelle CONDENSATION CETOLIQUE.

aldocétolisation + crotonisation s'appelle CONDENSATION ALDOLIQUE MIXTE.

### Crotonisation d'un aldol en milieu basique , à chaud : **mécanisme E<sub>1</sub>cb**

Il a été mentionné jusqu'à présent que les aldolisations sont menées à température ambiante. En effet, à chaud, la crotonisation intervient dans le même milieu basique, par un mécanisme particulier aux alcools en  $\beta$  d'un C=O :

Soit l'aldol obtenu par action de l'énoolate de la propanone sur l'éthanal :



### Condensation aldolique (mixte) en milieu basique , à chaud (au reflux) : avec **mécanisme E<sub>1</sub>cb**

L'aldol intermédiaire n'est pas obtenu, seulement sa base conjuguée :

Reprenons le protocole 2, en travaillant au reflux, c'est-à-dire à chaud :

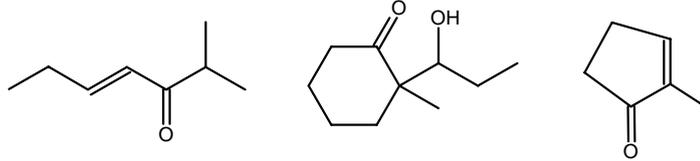
Introduire dans un ballon de l'**amidure de sodium** en solution dans de l'éther. Par l'ampoule de coulée, ajouter goutte à goutte une quantité stœchiométrique de propanone. Après disparition de la totalité du solide, verser goutte à goutte une quantité stœchiométrique d'éthanal, **en travaillant au reflux**.

Mécanisme :

La crotonisation en milieu basique in situ est la plus courante : elle a alors lieu par le **mécanisme E<sub>1</sub>cb**

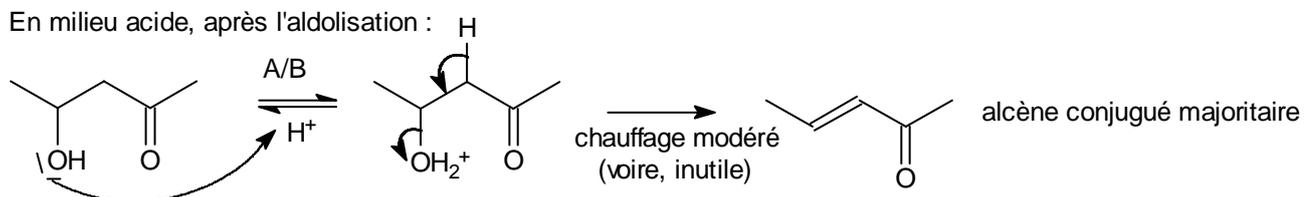
Pour éviter cette crotonisation très facile, parce que l'alcène obtenu est conjugué, il faudra impérativement éviter de chauffer, et donc travailler à température ambiante ou à froid.

**Exemples** : Préciser les conditions expérimentales ( réactifs, protocole ) pour obtenir les produits suivants :



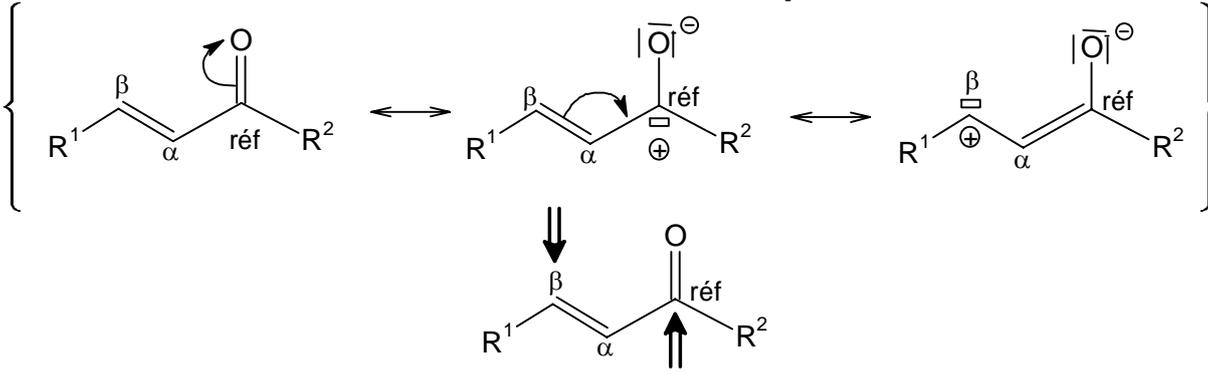
**Crotonisation d'un aldol en milieu acide , à chaud : mécanisme classique de déshydratation en milieu acide**

En milieu acide, après l'aldolisation :



### 3- Réaction de Michaël : action d'un énolate sur un $\alpha$ -énone

#### Une $\alpha$ -énone a 2 sites électrophiles :



L'expérience montre que c'est le site situé en  $\beta$  qui est le site réactif vis à vis des énolates. Le modèle des orbitales moléculaires en réactivité permettra de justifier ce fait expérimental, indépendant de toute considération stérique.

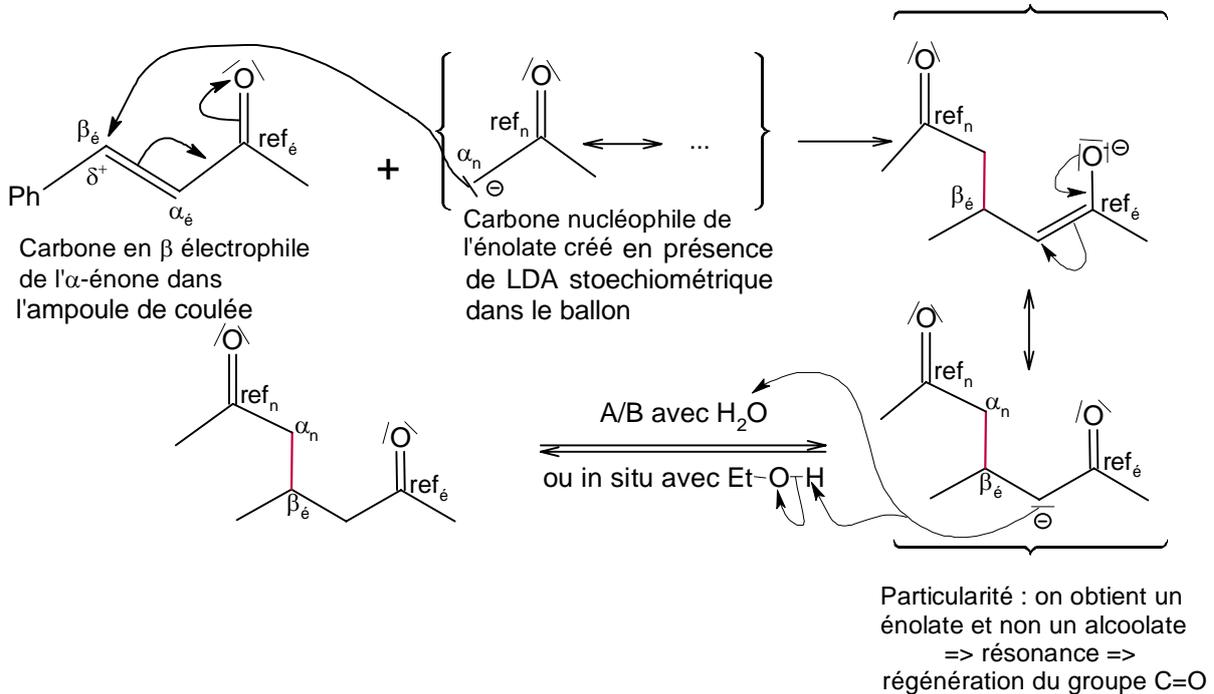
On retient donc que :

**c'est le carbone en  $\beta$  des  $\alpha$ -énones qui est électrophile vis à vis des énolates.**

On appelle réaction de Michaël ou addition de Michaël, l'addition nucléophile d'un énolate sur le carbone en  $\beta$  d'une  $\alpha$ -énone. C'est la régiosélectivité particulière ( sélection du centre électrophile en  $\beta$  qui est ainsi nommé ).

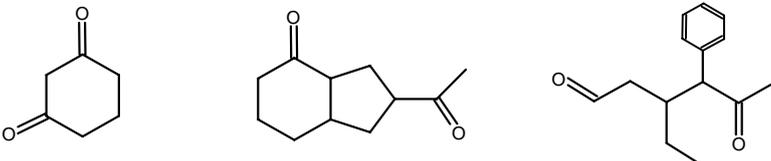
La réaction de Michaël est particulièrement efficace avec les énolates issus des composés  $\beta$  dicarboxylés, mais fonctionne avec tous types d'énolates.

#### MECANISME



On remarque donc que le produit final de la réaction de Michaël contient **2 fonctions carbonyle  $C=O$** , à 5 carbones de distance. La liaison créée l'a été entre les carbones 2 et 3 de cette chaîne à 5 carbones.

**Exemples de retro synthèse :** Proposer des réactifs pour obtenir les dicétones suivantes, par réaction de Michaël :



Préciser le mécanisme, dans chaque cas.

# EXERCICES

## Exercice 1

On réalise le protocole résumé suivant :

- Dissolution de cyclohexanone dans un peu d'éther.
- Addition rapide d'une solution de LDA dans l'éther ( mole à mole )
- Ce mélange est mis dans une ampoule de coulée
- Addition goutte à goutte du mélange précédent sur du propanal dans un ballon ( mole à mole )
- Addition d'eau : on observe la formation d'un précipité .

Le rendement est de 90 % en produit quasi pur.

- 1) Quel est ce produit ? Mécanisme ?
- 2) Justifier que l'on n'ait pas mélangé la cyclohexanone et le propanal en présence de LDA dans le ballon en même temps.
- 3) Quel est l'intérêt d'utiliser la LDA plutôt que la potasse alcoolique ?

## Exercice 2

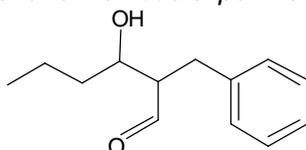
Quel est le produit largement majoritaire obtenu si on dissout du 4 oxo hexanal, très dilué, dans une solution de potasse alcoolique? Quel est l'intérêt de la dilution ?

## Exercice 3

On dissout du 2-méthyl 3-oxo butanoate d'éthyle et du benzaldéhyde dans de la potasse alcoolique et on porte le tout au reflux. Le milieu se trouble légèrement. En fin de réaction on ajoute de l'eau. Le précipité obtenu alors en grande quantité est filtré . Quel est le produit a priori obtenu ? Quel est le rôle de l'eau ?

## Exercice 4

On souhaite obtenir l'aldol ci-dessous : Proposer une méthode expérimentale optimale.



## Exercice 5

En TIPE , un élève réalise une céto-lisation dans un soxlhet, dans le but d'obtenir la 3-méthyl , 3 hydroxy cyclopentanone, par céto-lisation intramoléculaire.

- 1) Proposer le réactif nécessaire à cette réaction et écrire le mécanisme de la réaction que souhaite réaliser cet élève. Après 4 heures de reflux, il obtient un produit qui n'est pas du tout celui attendu : en spectroscopie RMN, il présente 3 singulets d'intégration 3 dont 2 présentant presque le même déplacement chimique.
- 2) Que s'est-il passé, et pourquoi ?

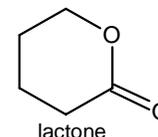
## Exercice 6

Indiquer les deux dérivés carbonylés nécessaires pour synthétiser :

- La 1,3 di phényl pronénone
- la undéca 3-ène 5-one

## Exercice 7

Proposer une méthode de synthèse du 2,3,3 triméthyl hexa 1,5 diène à partir de la lactone suivante , et de bromure de méthyle.



## Exercice 8

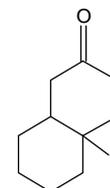
La cyclohexénone conjuguée, mise en présence de LDA, et d'iodure de méthyle tous 2 en quantités double stœchiométrique, fournit le produit dont le spectre RMN est récapitulé ci-dessous . Justifier.

$\delta(\text{ppm})$	6,7	5,8	2,4	1,8	1,1
allure	d	d	t	t	s
integration	1	1	2	2	6

## Exercice 9

- 1) La 2 méthyl cyclohexanone est dissoute au reflux, pendant 2h, dans un mélange éther / LDA (1 équivalent ). On ajoute alors à ce mélange, petit à petit de la buténone, tout en restant au reflux.
- 2) En déduire le produit cyclique **B** que l'on peut alors isoler.
- 3) Proposer une méthode pour obtenir, à partir de **B** , le produit **C** ci-contre :

**C**



### Exercice 10

La séquence réactionnelle proposée pour la synthèse de la coumarine F' est précisée en figure 18.

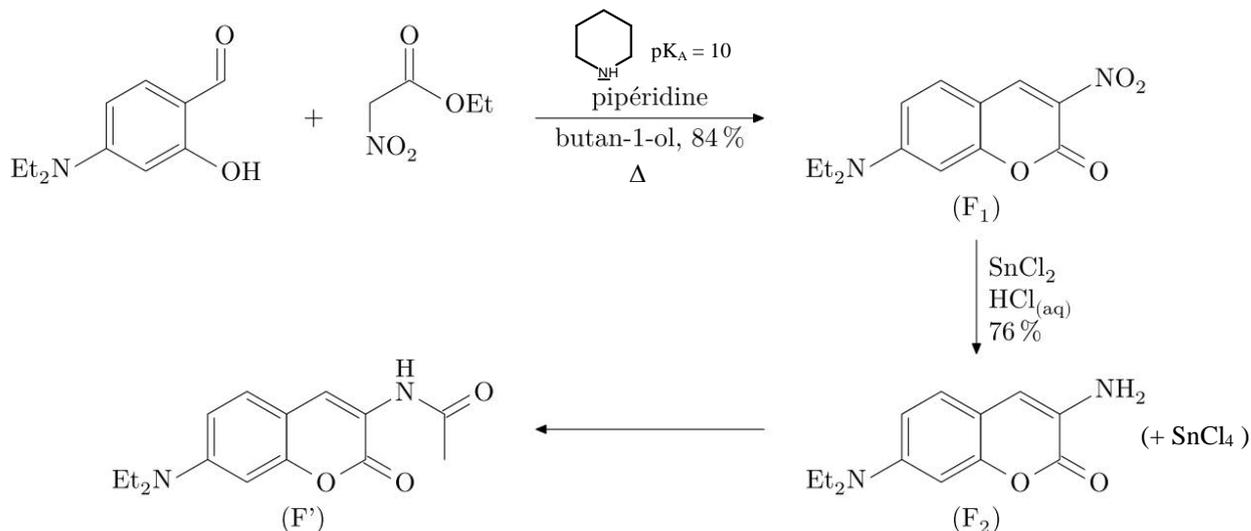


Figure 18

- Q 36.** Le nitroacétate d'éthyle O<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Et est un acide faible de valeur de pK<sub>a</sub> égale à 5,8. Identifier le proton acide en justifiant.
- Q 38.** Proposer un mécanisme réactionnel rendant compte de la formation de F<sub>1</sub>.
- Q 39.** Écrire l'équation de la réaction modélisant la transformation de F<sub>1</sub> en F<sub>2</sub> par l'action du chlorure d'étain (II) en milieu acide ( suivie d'une neutralisation ). De quel type est cette transformation ?

### Exercice 11

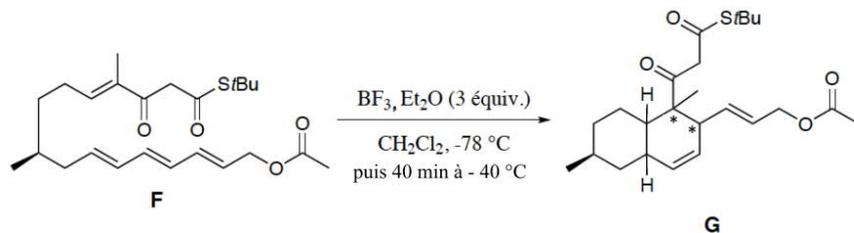
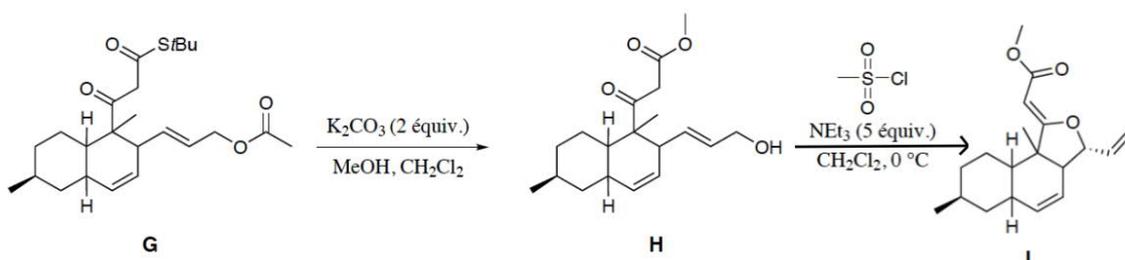


Figure 2 – Schéma synoptique de la synthèse de la décaline G.

*E* est transformé en *F* par une séquence réactionnelle non étudiée ici. Ce composé est converti, en présence de trifluoroborane, en solution dans l'éthoxyéthane, en un seul composé bicyclique *G*. Cette réaction intramoléculaire, stéréosélective, permet de créer en une seule étape quatre centres stéréogènes. Les stéréodescripteurs des centres stéréogènes marqués d'une étoile sont tous les deux (*R*).

- 8-** Compléter la structure de la molécule *G* en indiquant la position (par rapport au plan moyen de *G*) des substituants présents sur les centres stéréogènes contrôlés au cours de l'étape de cyclisation. On justifiera soigneusement le raisonnement utilisé pour expliquer les positions proposées.

Les auteurs forment alors un cycle à 5 atomes à l'aide d'une réaction de substitution allylique.



*L'ester **G** est traité par du carbonate de potassium dans un mélange de méthanol et de dichlorométhane pour conduire après hydrolyse au cétoester **H**. L'analyse RMN du proton du produit **H** dans le chloroforme deutéré à température ambiante indique qu'il existe sous deux formes dans ces conditions. En plus des pics attendus pour la forme majoritaire (95 %) du cétoester **H**, on relève dans le spectre RMN obtenu deux signaux supplémentaires, un singulet intégrant pour un proton à  $\delta$  égal à 12,3 ppm, et un singulet intégrant pour un proton à  $\delta$  égal à 5,12 ppm.*

**10-** Comment s'appellent les deux formes dont il est question pour le cétoester **H** ? Dessiner la structure de la forme minoritaire du composé **H**, puis attribuer les protons aux pics supplémentaires observés dans le spectre RMN du proton.

*Le cétoester **H** est solubilisé dans le dichlorométhane. À la solution obtenue sont successivement ajoutés de la triéthylamine et le chlorure de l'acide méthanesulfonique. On suppose qu'il se forme transitoirement dans le mélange réactionnel un composé, noté **II**, qui réagit in situ pour conduire à l'ester tricyclique **I**.*

**11-** Quel composé est habituellement préparé par action du chlorure de l'acide méthanesulfonique sur un alcool, et quel est son intérêt ? Proposer alors une structure pour l'intermédiaire réactionnel **II**.

**12-** Proposer un mécanisme schématique pour la transformation de **II** en **I**.