

# Les carbonyles (partie 3)

1. Aldolisation et crotonisation
2. Cétolisation
3. Aldolisation croisée
4. Diastéréosélectivité

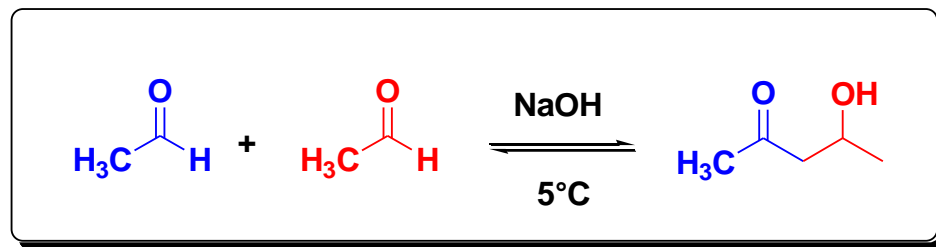
# 1. Aldolisation, crotonisation

## Définition :

- ❑ **L'aldolisation** est une réaction d'addition entre deux aldéhydes.
- ❑ Elle conduit à un équilibre favorable au produit (isolable si la température est basse)

Celui-ci s'appelle un aldol (contraction d'**ald**éhyde et alcool)

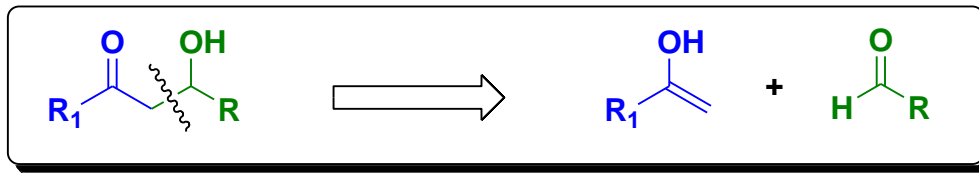
**Exemple type** : addition de deux molécules d'éthanal en présence de soude aqueuse à 5 °C.



- ❑ L'aldolisation est une réaction très importante : permet la création d'une nouvelle liaison **carbone-carbone**.
- ❑ La réaction conduit à un état d'équilibre entre les réactifs et le produit. Elle est **réversible**.
- ❑ La réaction inverse qui correspond à la coupure d'un aldol s'appelle **rétroaldolisation**

# 1. Aldolisation, crotonisation

- ❑ Le terme de condensation aldolique (ou condensation aldol) est souvent utilisé dans un sens générique, désignant à la fois l'aldolisation et la céto-lisation.
- ❑ Qu'il s'agisse d'un aldol ou d'un céto-l, le groupe OH est séparé du groupe carbonyle par trois liaisons simples.



- ❑ L'aldolisation peut être catalysée en milieu **basique** ou en milieu **acide** :

## Mécanismes :

### En milieu basique :

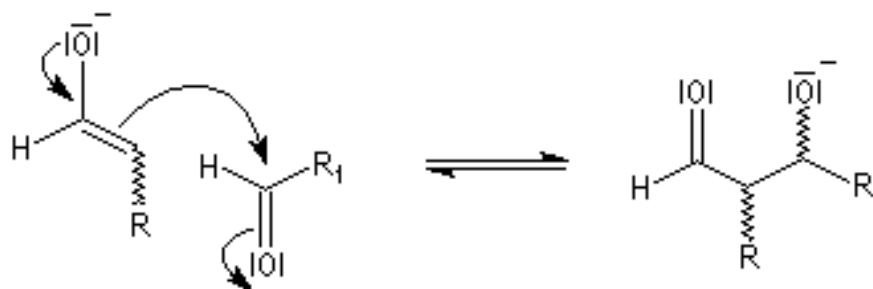
1. formation d'un ion énolate beaucoup plus nucléophile que l'énol



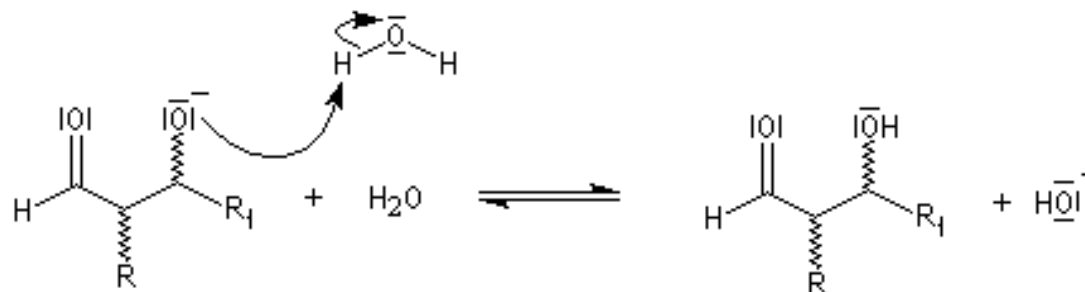
# 1. Aldolisation, crotonisation

En milieu basique :

2. L'ion énolate réagit sur l'aldéhyde



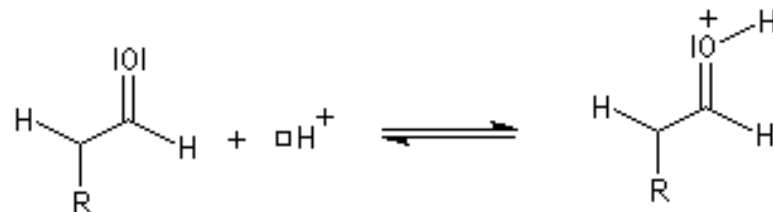
3 . Régénération de l'ion OH<sup>-</sup>



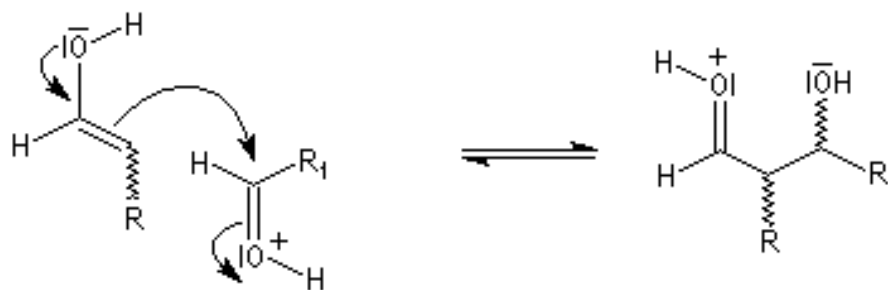
# 1. Aldolisation, crotonisation

En milieu acide :

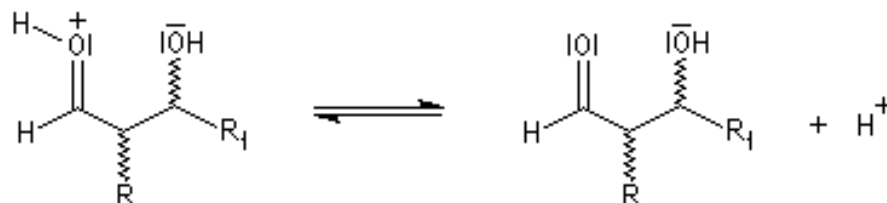
1. Protonation de l'aldéhyde (activation)



2. Addition nucléophile de l'énol sur le carbonyle activé



3. Régénération de l'ion H+



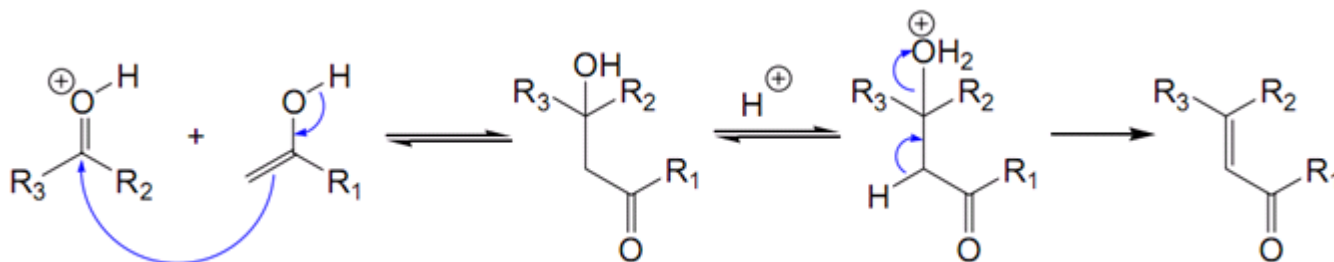
# 1. Aldolisation, crotonisation

## Crotonisation :

- ❑ Les aldols subissent assez facilement une réaction de **déshydratation** appelée crotonisation.
- ❑ Accès aux  $\alpha$ -énones (substrats très utilisés en synthèse).
- ❑ La réaction peut avoir lieu en milieu acide ou en milieu basique.
- ❑ La **force motrice** est la formation d'un carbonyle **conjugué** avec **une double liaison** éthylénique.

### En milieu acide :

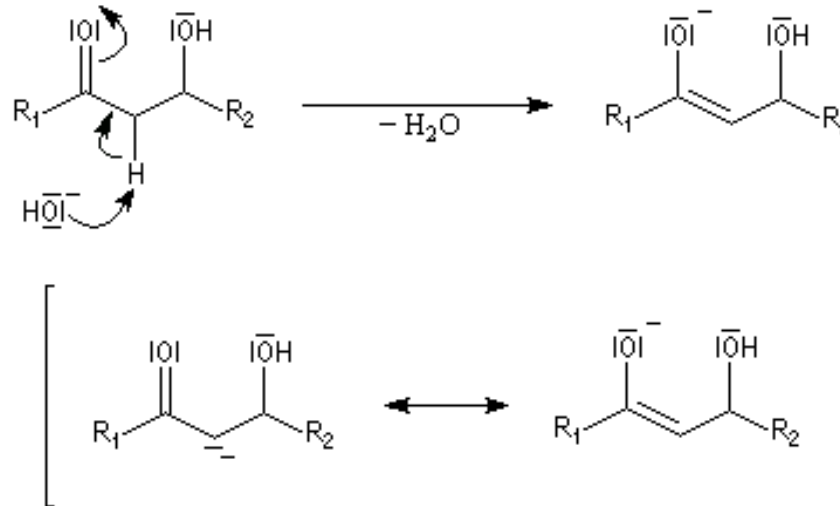
Le groupe OH est protoné (élimination facilitée, élimination d'eau)



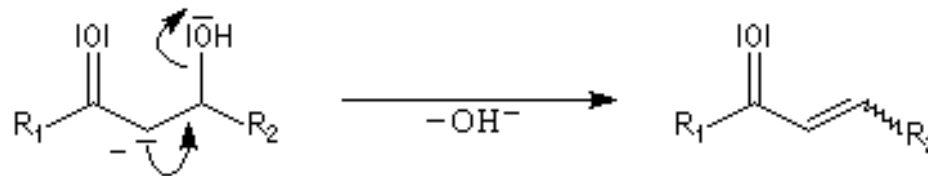
# 1. Aldolisation, crotonisation

## Crotonisation :

### En milieu basique :



1. Arrachage de l'atome d'hydrogène : induit la formation **d'un carbanions** avec une certaine stabilité (système conjuguée, préfère tout de même se déshydrater).

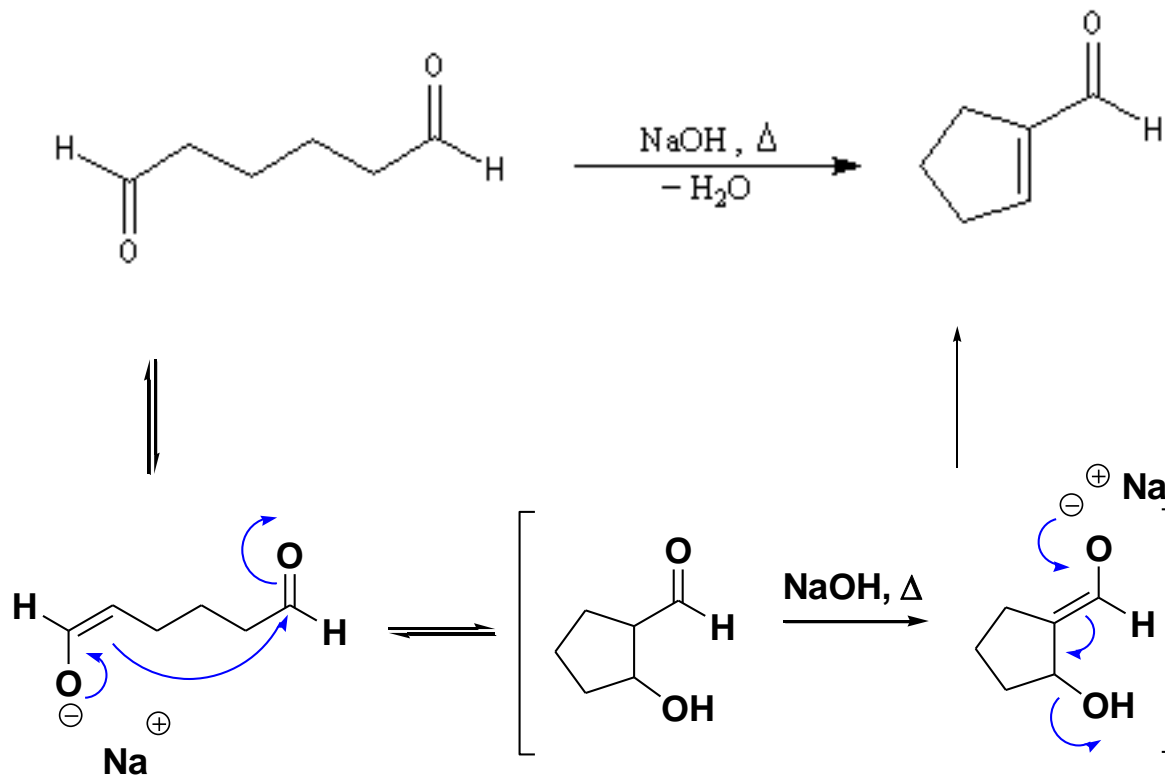


2. L'étape cinétiquement déterminante est **l'élimination de l'ion hydroxyde**, mauvais nucléofuge, à partir du carbanion. Cette étape est de type **E1<sub>cb</sub>** (formation d'un carbanion, et cb: base conjugué)

Ressemble à E2 (sans carbanion) (mais E2 impossible dans ce cas, OH- pas assez nucléofuge)

# 1. Aldolisation, crotonisation

- ❑ La crotonisation de l'aldol peut intervenir sans qu'on puisse isoler l'aldol intermédiaire.
- ❑ C'est le cas si la réaction intramoléculaire conduit à un cycle à 5 ou 6 chaînons.

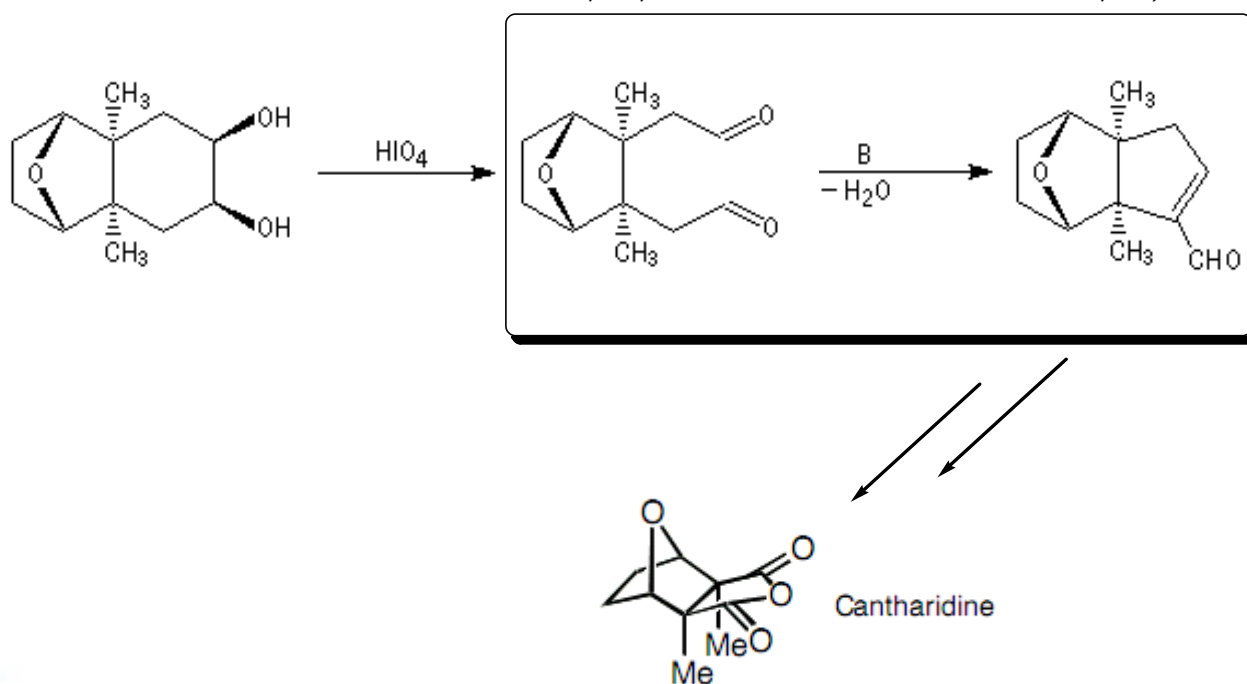




# 1. Aldolisation, crotonisation

□ Cette réaction très intéressante peut être utilisée pour une contraction de cycle quand les deux aldéhydes proviennent d'une ouverture de cycle ( synthèse de la cantharidine par Storck)

Storck, G.; and al. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4501



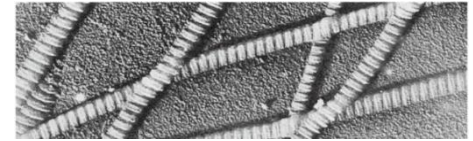
**Cantharidine** : substance toxique (comparable à la strychnine) sécrétée notamment par les coléoptères *Meloidae* et *Oedemeridae* pour protéger leurs œufs.



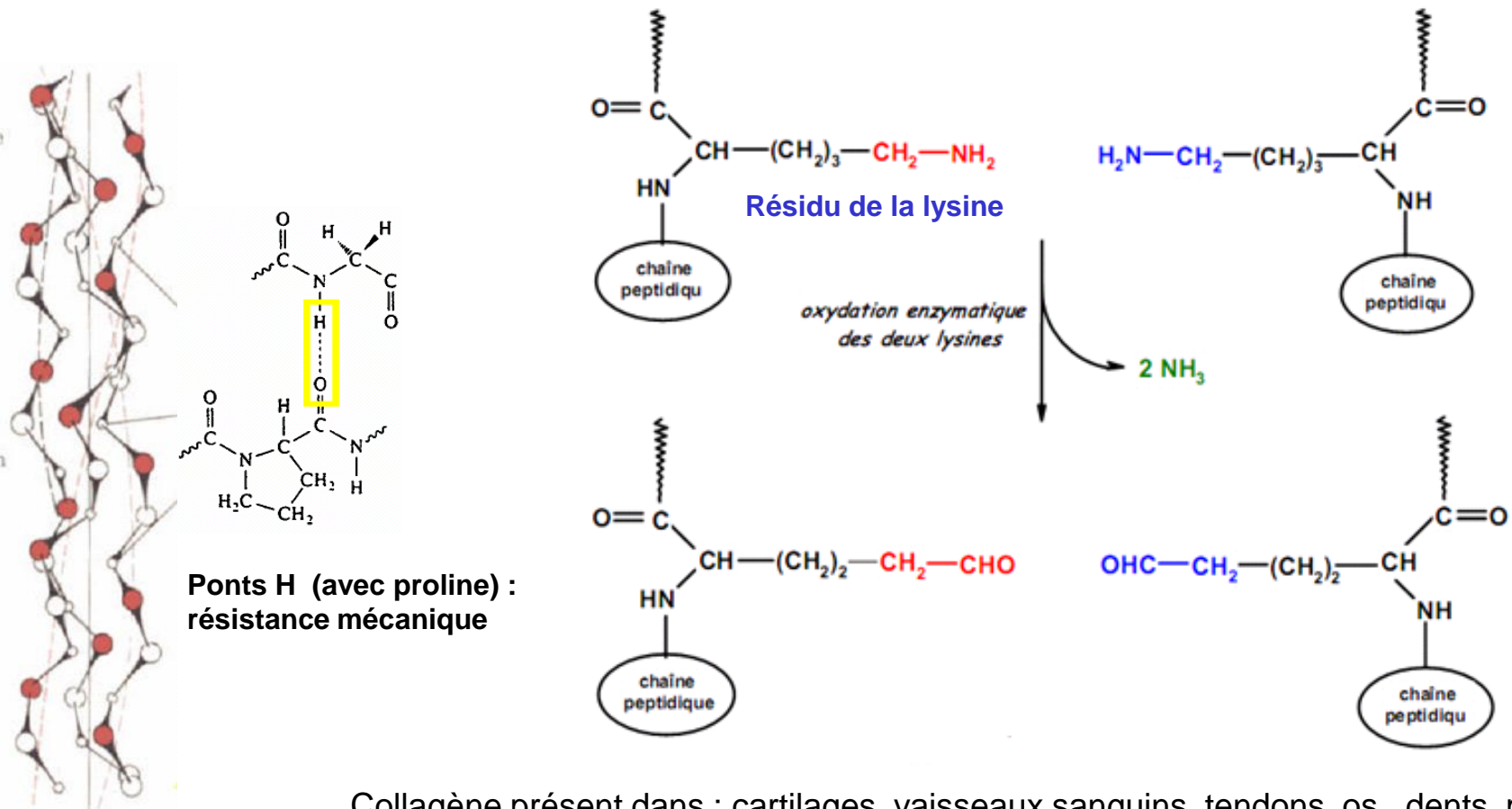
# 1. Aldolisation, crotonisation

## Aldolisation et de crotonisation en milieu biologique :

Aldolisation conduisant à la réticulation de deux chaînes peptidiques du collagène



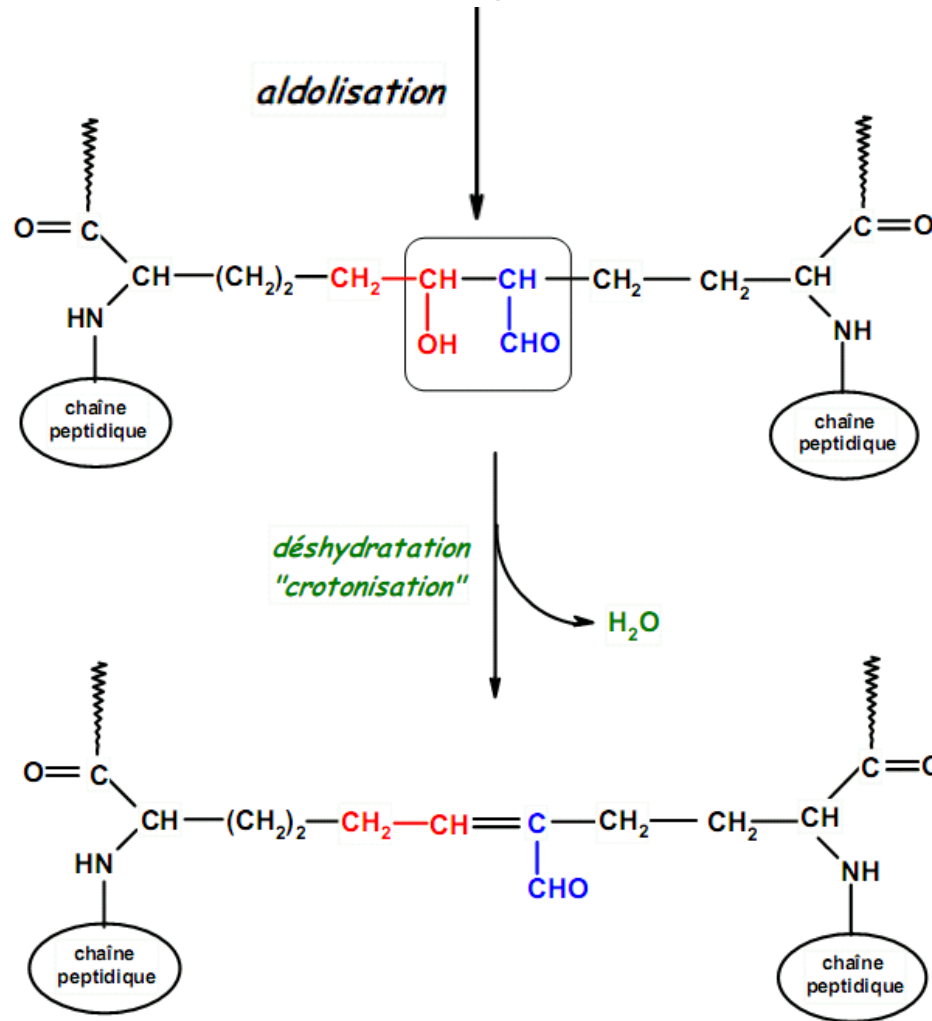
Le collagène est une protéine fibreuse du tissu conjonctif (80% du poids du tissu conjonctif) dont les chaînes peptidiques sont reliées par des liaisons covalentes (3 hélices primaires, résistance mécanique)



Collagène présent dans : cartilages, vaisseaux sanguins, tendons, os, dents, peau

# 1. Aldolisation, crotonisation

## Aldolisation et de crotonisation en milieu biologique :

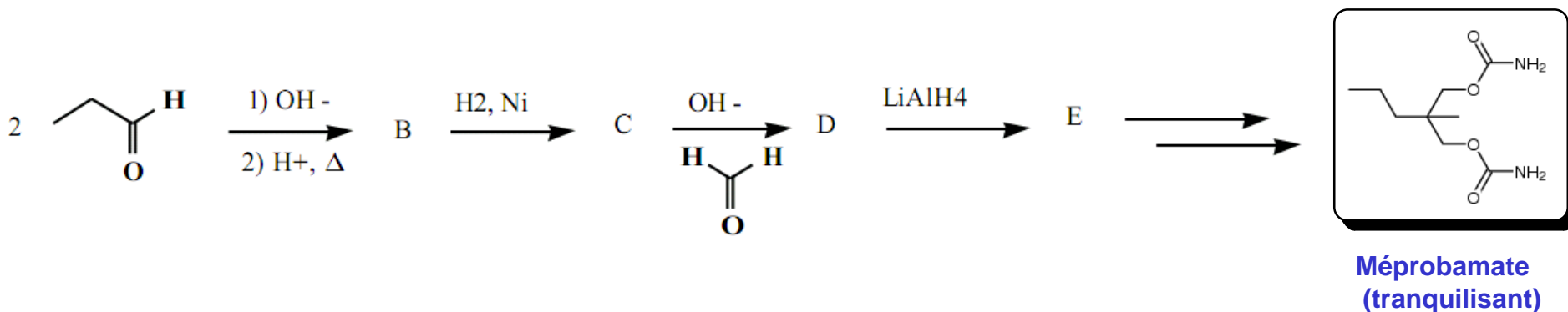


Plus le degré de réticulation sera important, plus les fibres et fibrilles seront solidement ancrées les unes aux autres, plus la viande sera dure.

Ainsi la viande d'animaux âgés est plus dur à cause du phénomène de réticulation accentuée)

# 1. Aldolisation, crotonisation

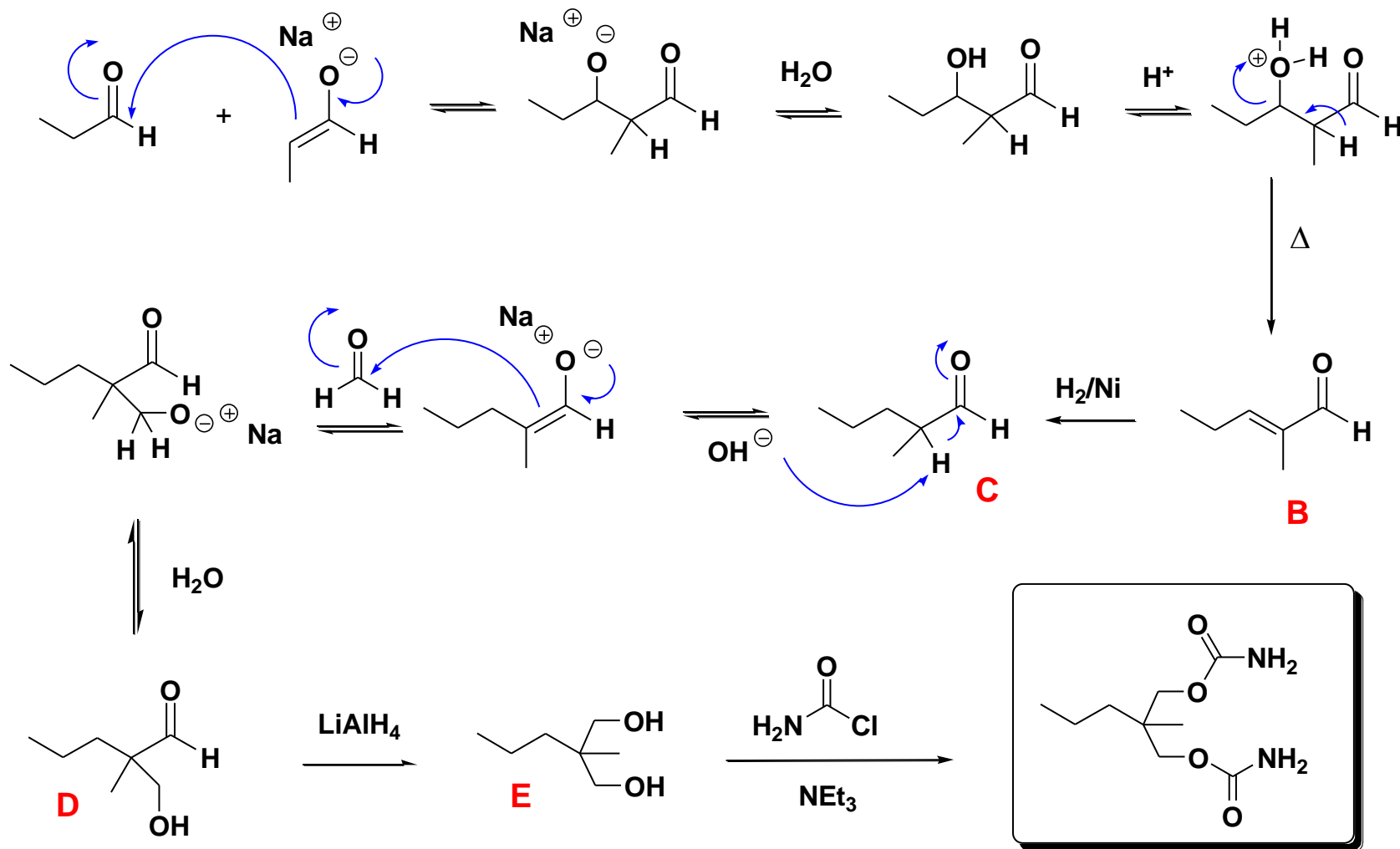
**Exercice d'application** : synthèse du **Méprobamate** (anxiété, tension, insomnie)



Décrire les mécanismes et les produits de B à E

# 1. Aldolisation, crotonisation

**Exercice d'application** : synthèse du **Méprobamate** **CORRECTION**



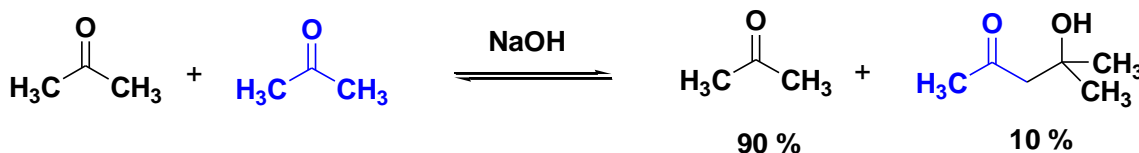
## 2. Cétolisation

### Cétolisation :

Réaction d'addition entre deux cétones.

Elle conduit à un équilibre **défavorable** au produit appelé cétol (carbonyle de cétone moins réactif que celui de l'aldéhyde)

Terme aldolisation généralement utilisé (abus de langage)

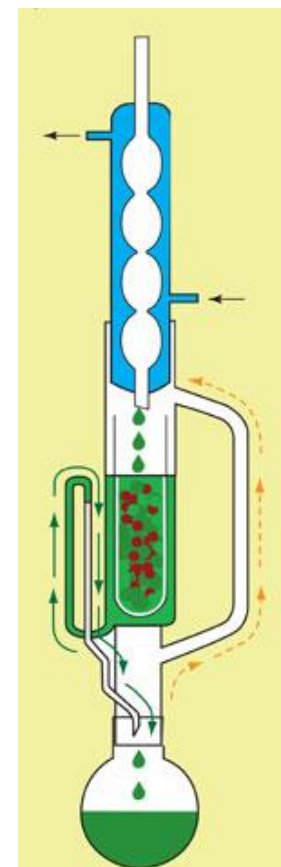


### Amélioration du rendement :

Utilisation d'un extracteur de Soxhlet :

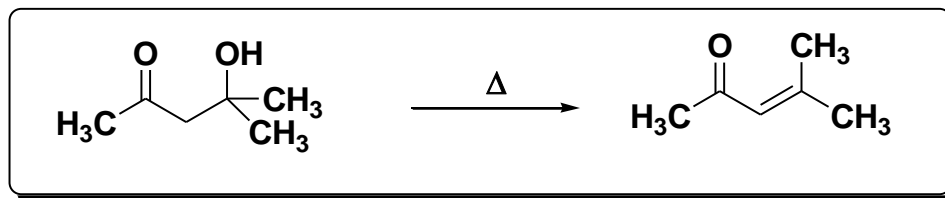
Dans le compartiment supérieur, le réactif dont les vapeurs ont été recondensées, est mis au contact de la base solide contenue dans la cartouche de cellulose, et donne la réaction de cétolisation. Le contenu du compartiment supérieur est ensuite siphonné et le ballon inférieur s'enrichit peu à peu en cétol. Seul le réactif, plus volatil que les produits, est recyclé (il s'évapore et repasse sur la base contenue dans la cartouche).

**Cela permet de déplacer l'équilibre en faveur du cétol**

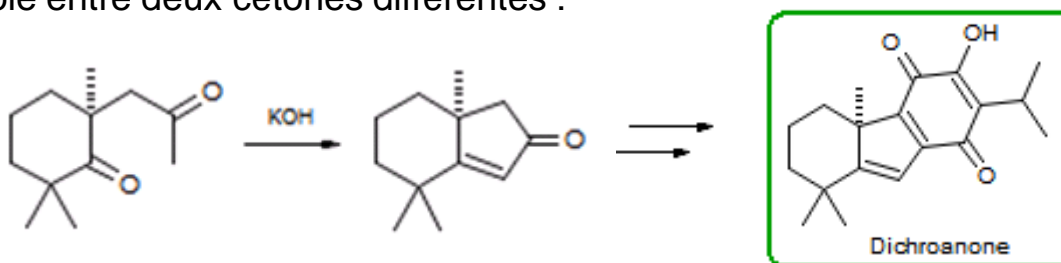


## 2. Cétolisation

❑ Comme les aldols, les cétoles subissent une réaction de crotonisation en milieu acide ou basique pour donner des  $\alpha$ -étones :



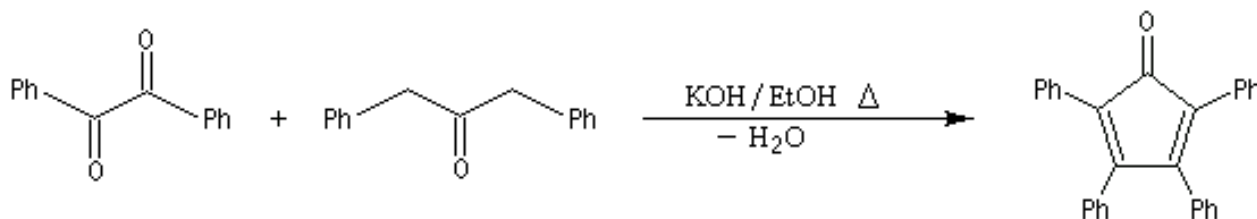
❑ Réaction possible entre deux cétones différentes :



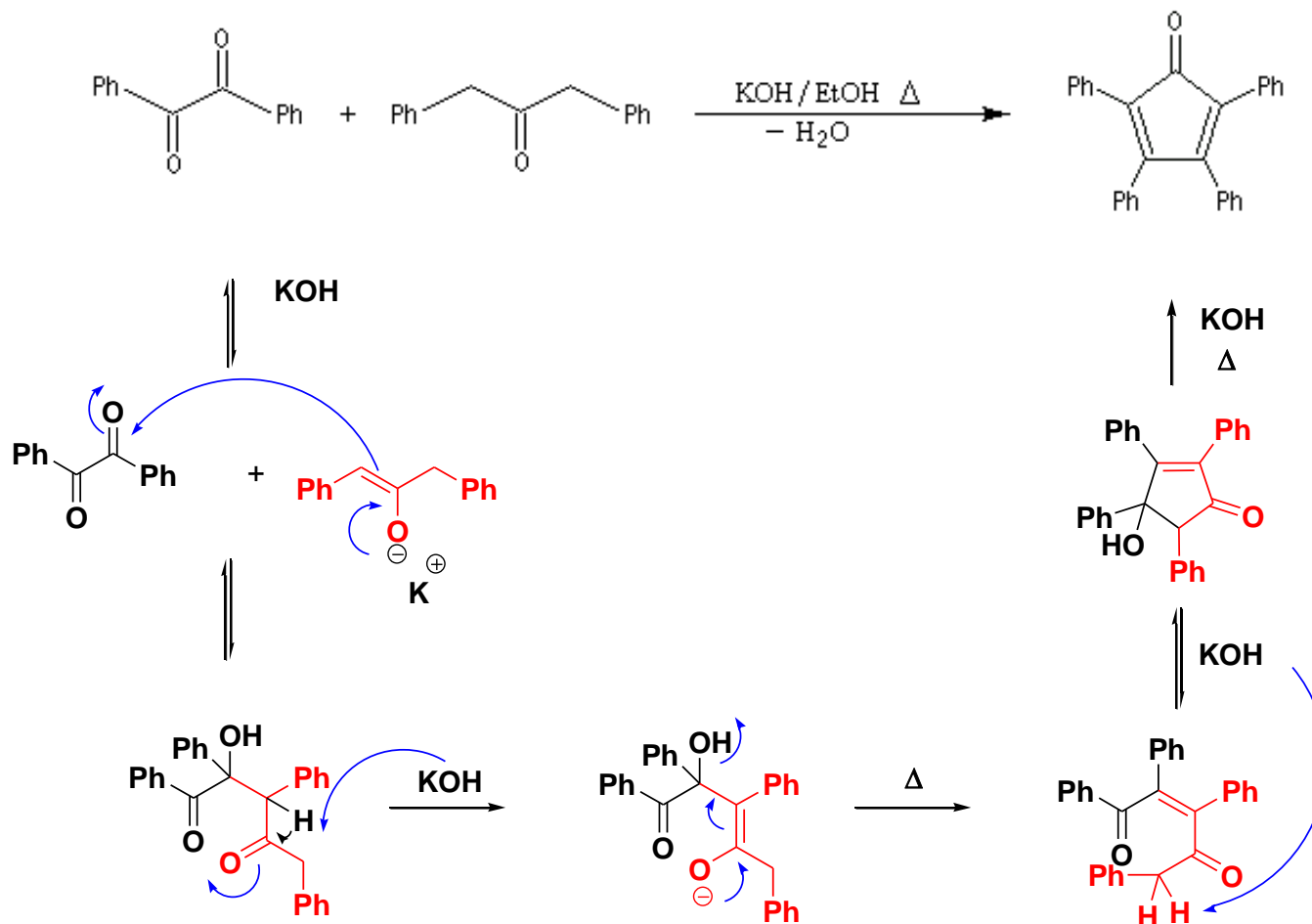
*Antitumoral*

*J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 77381

La préparation de la tétraphénylcyclopentadiénone, (tétracyclone) se fait très facilement (réactifs à reflux dans l'éthanol en présence de KOH).



## 2. Cétolisation



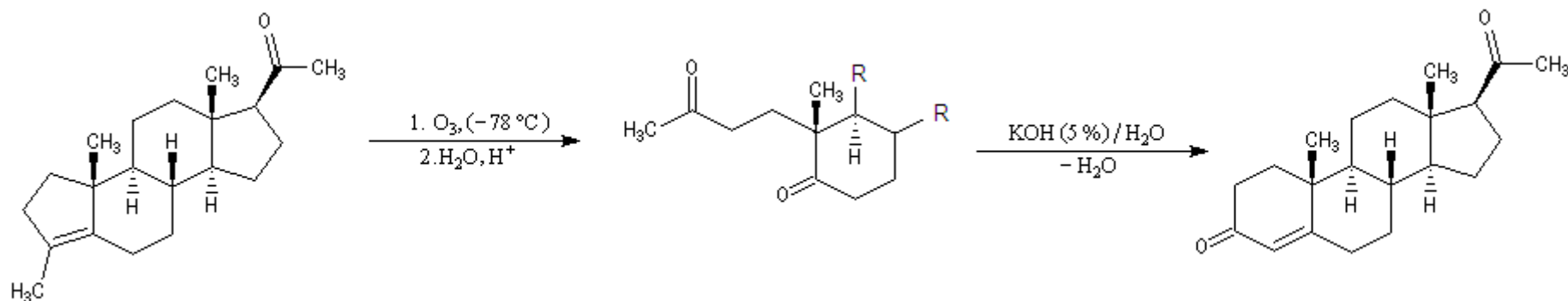
La force motrice est la formation d'un produit **très conjugué**



## 2. Cétolisation

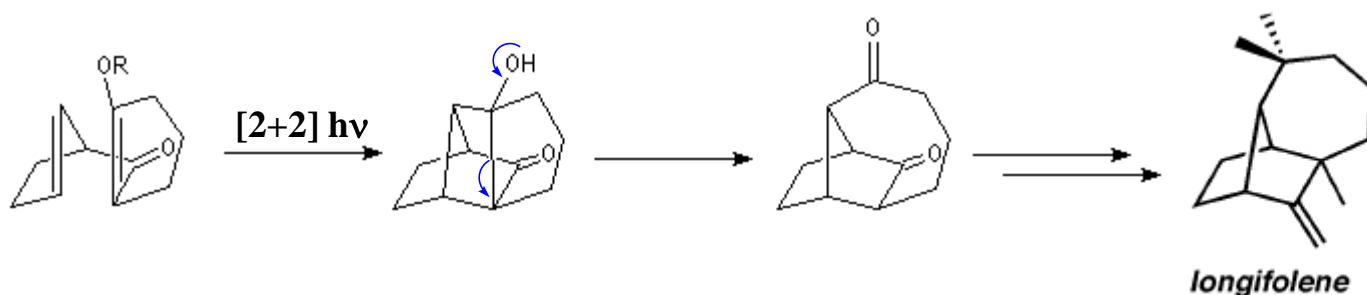
❑ L'ozonolyse de la double liaison permet de former deux fonctions cétones à partir de la double liaison éthylénique de départ.

La cétolisation suivie d'une crotonisation permet la cyclisation (**agrandissement du cycle**), Ex : dernière étape d'une synthèse de la progestérone (1976, Stanford, W.S Johnson).



❑ Equilibre de cétolisation est **défavorable** au produit, donc rétrocétolisation (réaction inverse) est favorisée.

Cette propriété a été utilisée dans de nombreuses synthèses : synthèse du **longifolène** par W. Oppolzer

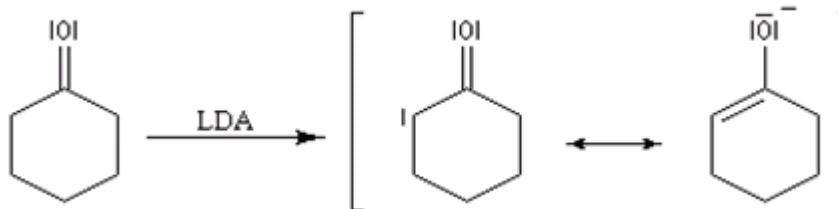


## 2. Cétolisation

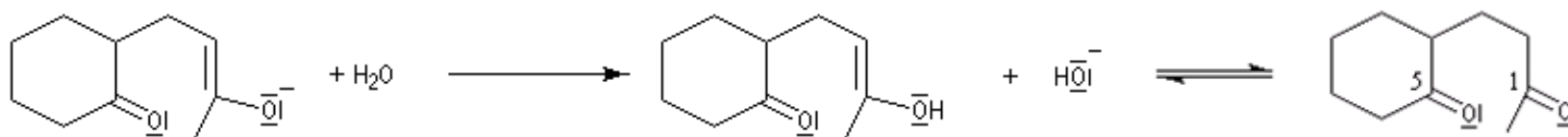
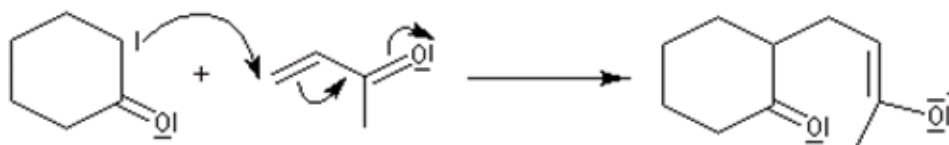
❑ Synthèse de cycles : annélation de Robinson (1935) (Combine : cétolisation et addition de Michael)

Ex : *énolate de la cyclohexanone*

1. Formation de l'énolate par le LDA



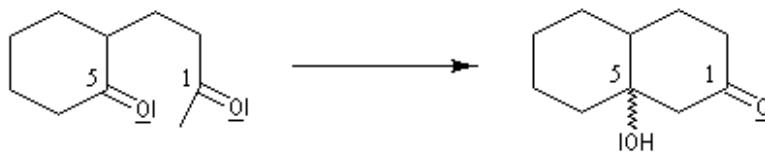
2. L'énolate réagit la méthylvinylcétone ( $\alpha$ -énone, addition de Michael)



## 2. Cétolisation

### □ Annélation de Robinson

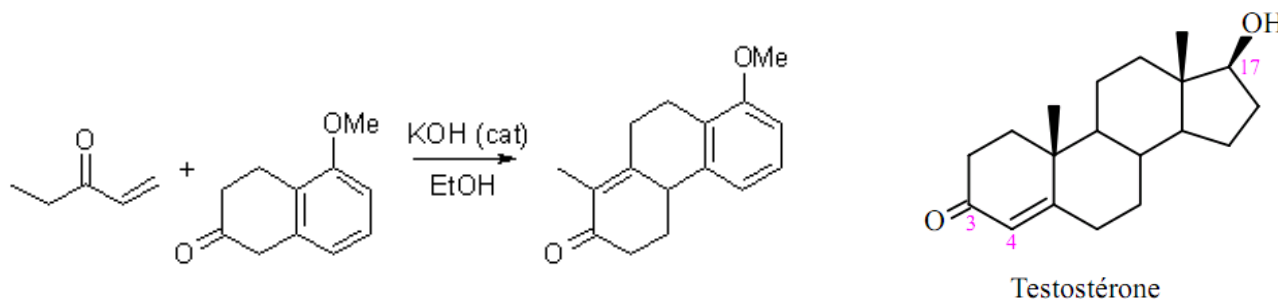
#### 3. Cétolisation intramoléculaire de la dicétone (1,5)



#### 4. Crotonisation (déshydratation) : produit final conjugué



Synthèse très utile pour l'obtention de polycycles à 6 chaînons (**squelette stéroïde**)



Annélation de Robinson peut aussi être effectuée avec une **catalyse acide**

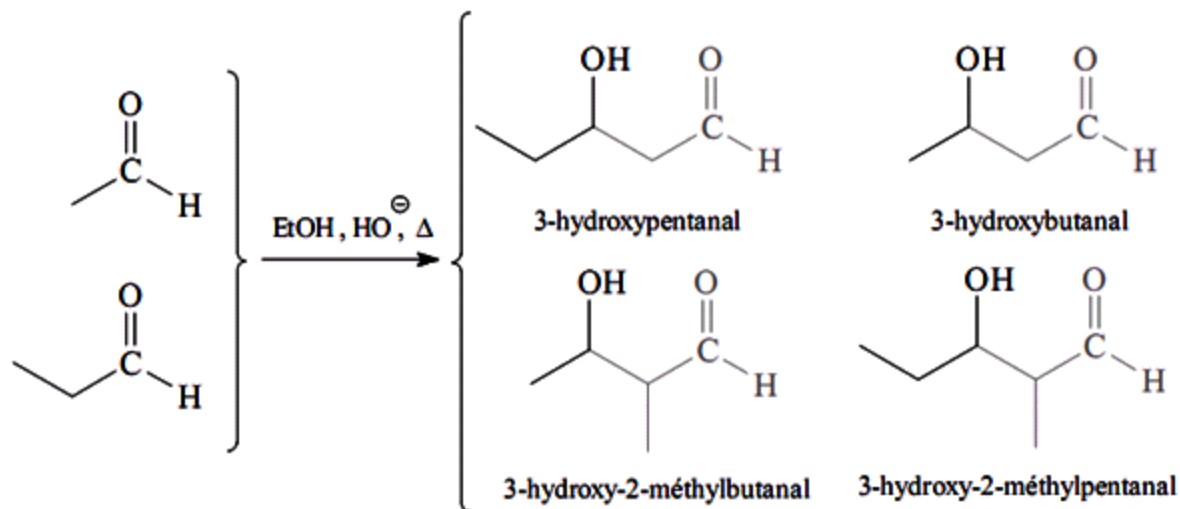
### 3. Aldolisation croisée

#### Aldolisation croisée :

□ L'aldolisation croisée met en jeu deux composés carbonylés différents (aldéhyde/aldéhyde, aldéhyde/cétone ou cétone/cétone)

Ex : **Si les deux composés sont éno lisables**, en milieu basique aqueux :

susceptible de donner a priori un mélange statistique complexe de produits l'addition !!!!!!!



Difficilement exploitable en synthèse!

### 3. Aldolisation croisée

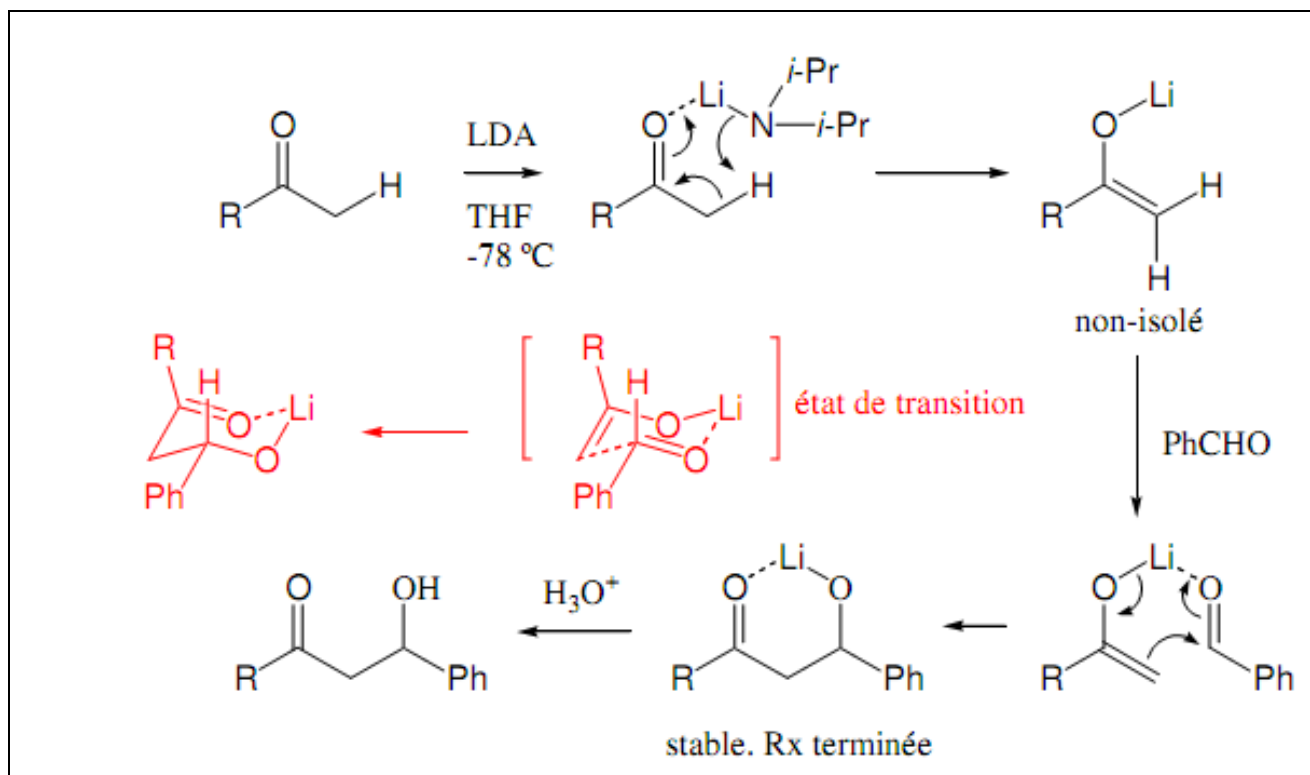
#### Aldolisation croisée : 2 composés éno lisables , meilleure option : énolate

❑ La meilleure façon de réussir des aldols mixtes est de **préformer l'énolate** (ex: énolate de lithium, basse température).

❑ La déprotonation du carbonyle par le LDA est rapide et **irréversible**.

**Tout le carbonyle** est transformé en énolate avant que celui-ci ne puisse condenser sur lui-même.

❑ Le mécanisme (détaillé plus tard) : coordination entre le lithium de l'énolate et le carbonyle de l'aldéhyde (Etat de transition Zimmerman-Traxler).



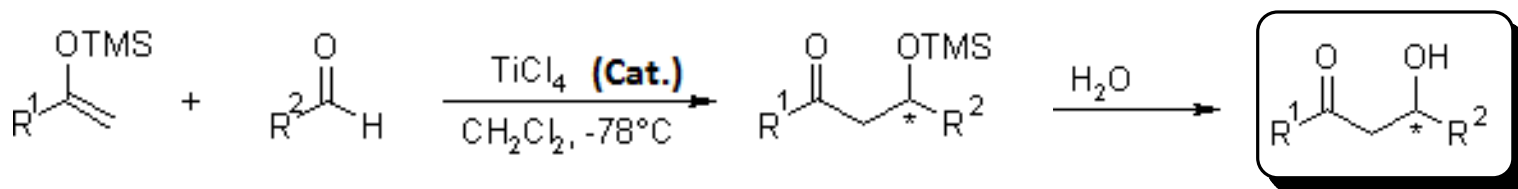
### 3. Aldolisation croisée

#### Aldolisation croisée (2 composés énolisables): Utilité des éthers d'énols silylés

**Ether d'énols silylés:** bonne réactivité, mais assez stable pour les isoler et les séparer : excellente sélectivité

#### □ **Aldolisation de Mukayama (1973) :**

- condensation des éthers d'énol silylés sur un composé carbonylé, catalysée par un acide de Lewis.



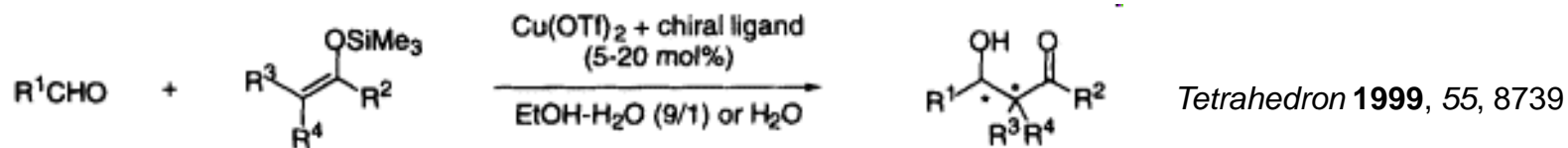
T. Mukaiyama *et al.*, *Chem. Lett.* **1973**, 1011

- **Bonne diastéréosélectivité** (mais moins que les énolates de lithium (états de transitions ouverts))
- Réaction très utilisée en synthèse organique
- $\text{TiCl}_4$  : acide de Lewis le plus utilisé (meilleur rendement)
- L'éther d'énol joue le rôle du **nucléophile**, la cétone ou l'aldéhyde, celui d'**électrophile**
- Réaction à  $-78^\circ\text{C}$  pour les aldéhydes,  $0^\circ\text{C}$  pour les cétones ( - électrophiles)

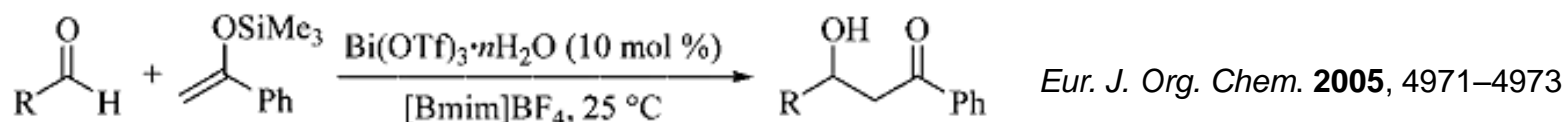
### 3. Aldolisation croisée

#### Aldolisation de Mukayama (1973):

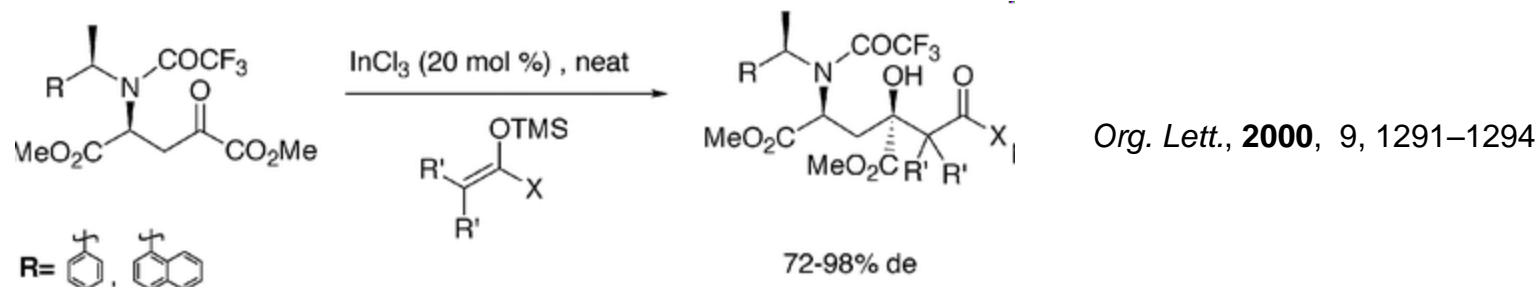
- Possibilité de réaction en **milieu aqueux** (avec AL : Cuivre :  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ )



- Réaction dans les **liquides ioniques** (AL: Bismuth :  $\text{Bi}(\text{OTf}_3)$  )



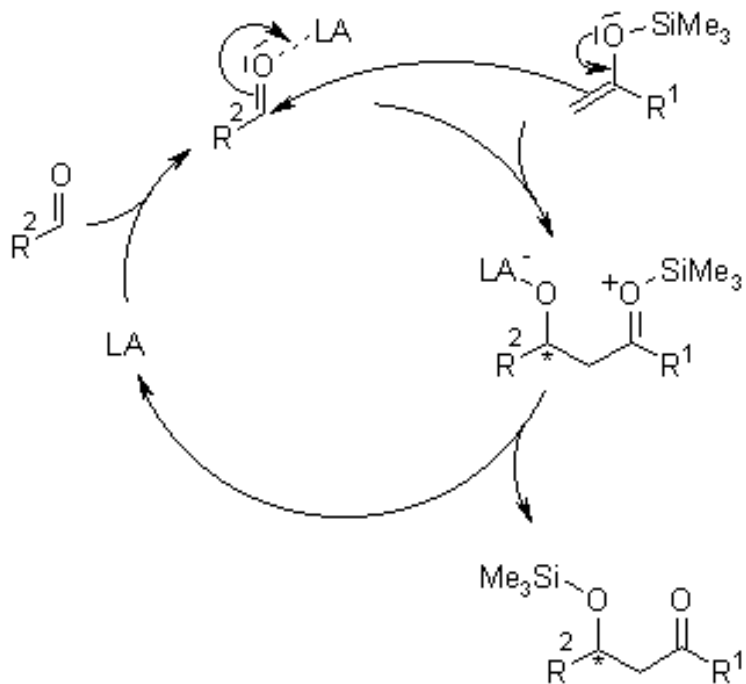
- Réaction **sans solvant** (AL: Indium :  $\text{InCl}_3$  )



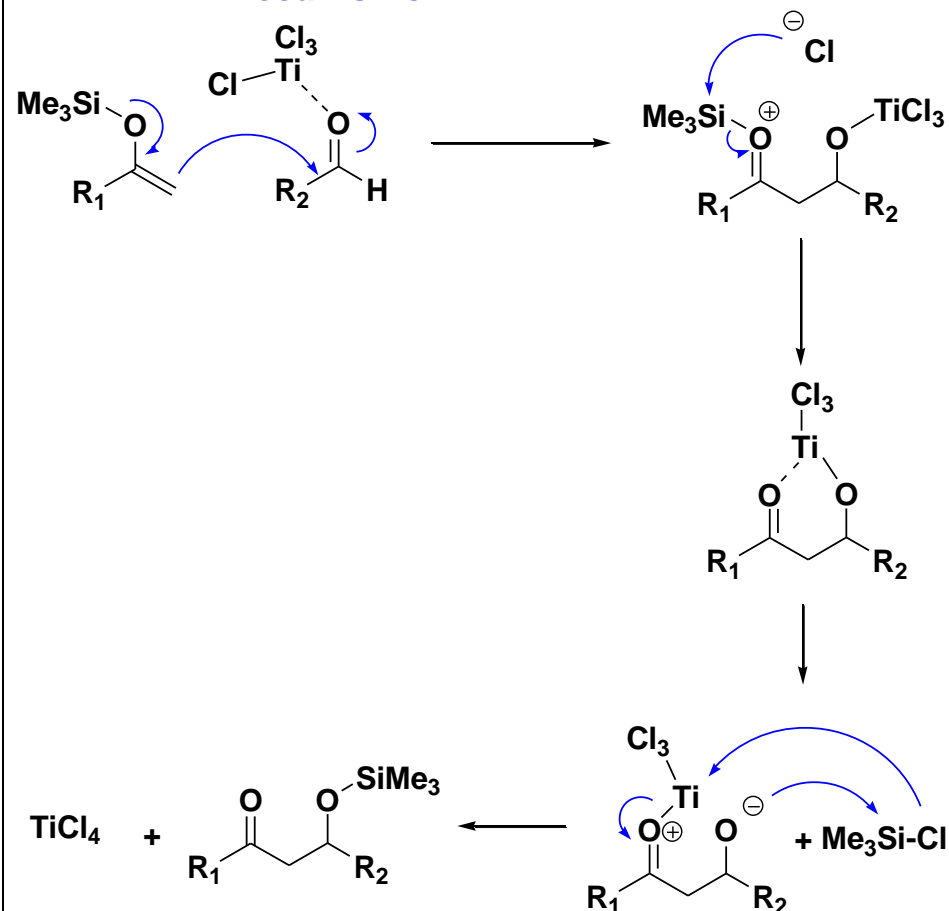
### 3. Aldolisation croisée

#### □ Aldolisation de Mukaiyama :

##### Cycle catalytique :



##### Mécanisme :



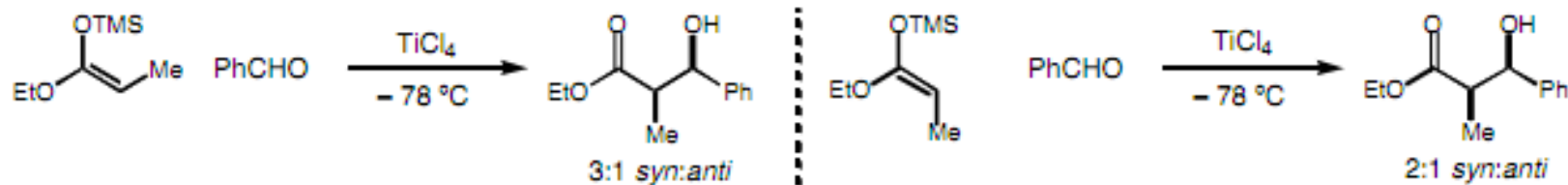
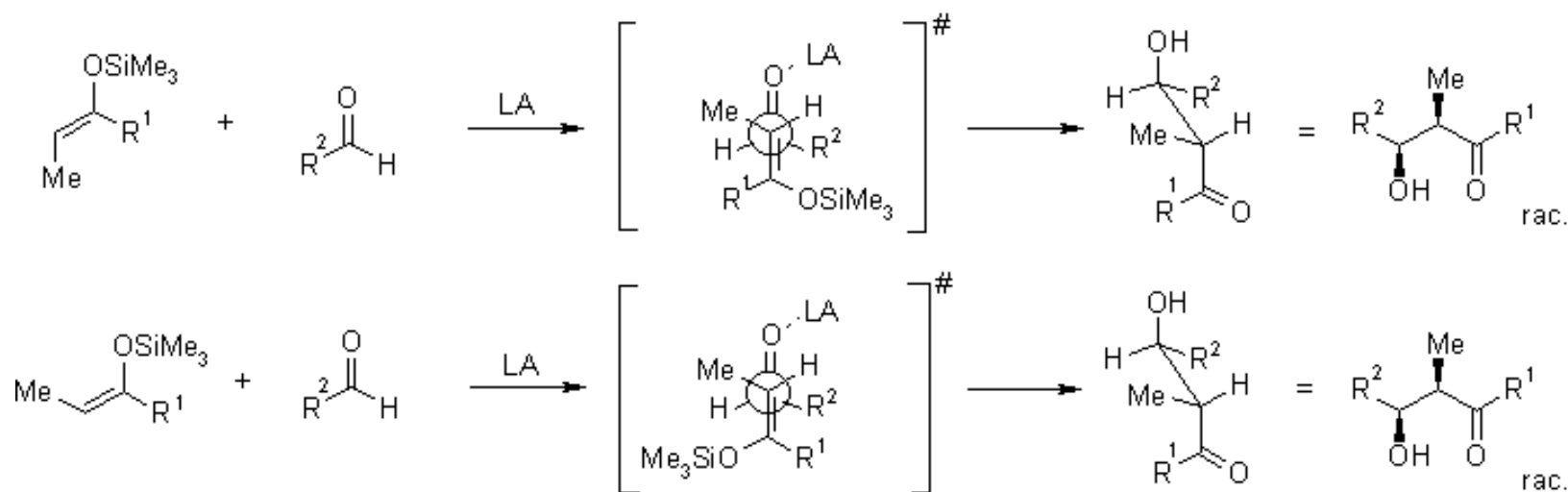
- $\text{TiCl}_4$  joue le **rôle d'activant du carbonyle** (Rappel : éthers d'énols silylés moins réactifs que les énolates)
- Transfert du groupement silyle (transmétallation)
- Etat de **transition ouvert lors de l'addition**, non cyclique (Ti pas assez bon acide de Lewis).
- Diastéréosélectivité (syn/anti) dépend de la taille des substituants et des AL utilisés.
- Acide de Lewis régénéré : possibilité de l'utiliser en **quantité catalytique**



### 3. Aldolisation croisée

#### □ Aldolisation de Mukaiyama Diastéréosélectivité :

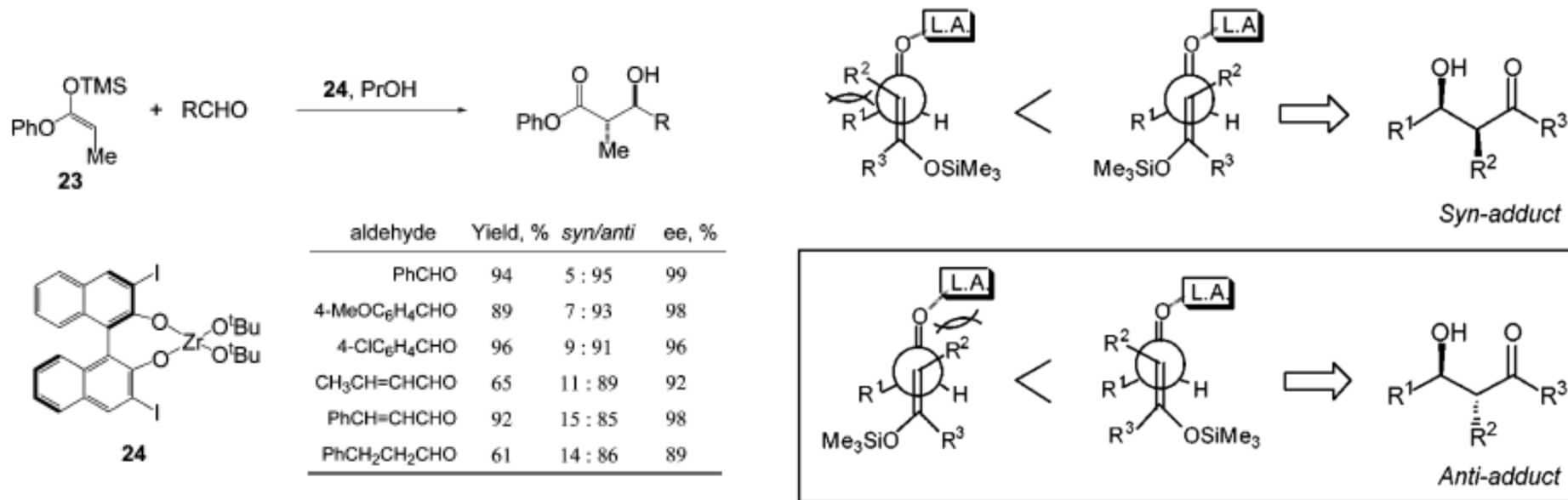
- Intermédiaire réactionnel **présupposé ouvert** (diastéréosélectivité dépend de plusieurs paramètres)
- Avec le  $\text{TiCl}_4$  : préférence pour **l'isomère syn** (moins marqué que pour les énolates de lithium car état de transition moins organisé) **quel que soit l'énolate de départ (E ou Z)** (Ph éloigné de Me)



### 3. Aldolisation croisée

**☐ Aldolisation de Mukaiyama Diastéréosélectivité :**

- Avec un Zirconium encombré :préférence pour l'**isomère anti** (quel que soit l'énolate de départ)



*J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3292

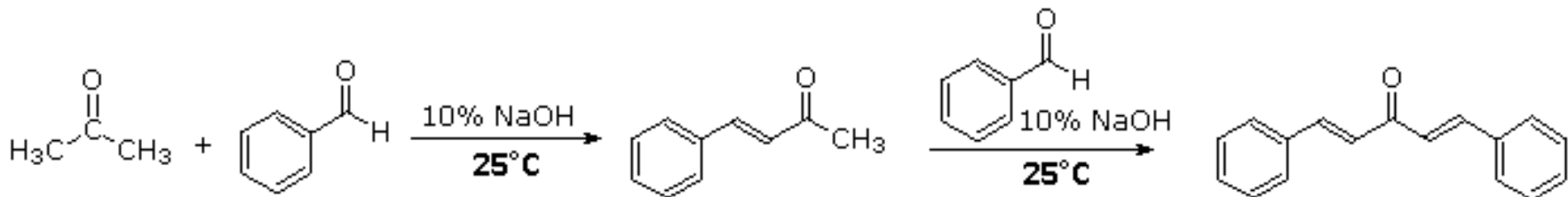
**Explication des auteurs** : Acide de Lewis très encombré : minimisation des gênes stériques avec  $R_2$

### 3. Aldolisation croisée

#### Aldolisation croisée : 1 des composés non-énolisables

□ Une cétone (**énolisable**, **nucléophile**) condensée avec un aldéhyde (**non énolisable**, **plus électrophile** ex : aromatique) ne conduit pas à un mélange de produit mais à une réaction bien maîtrisée.

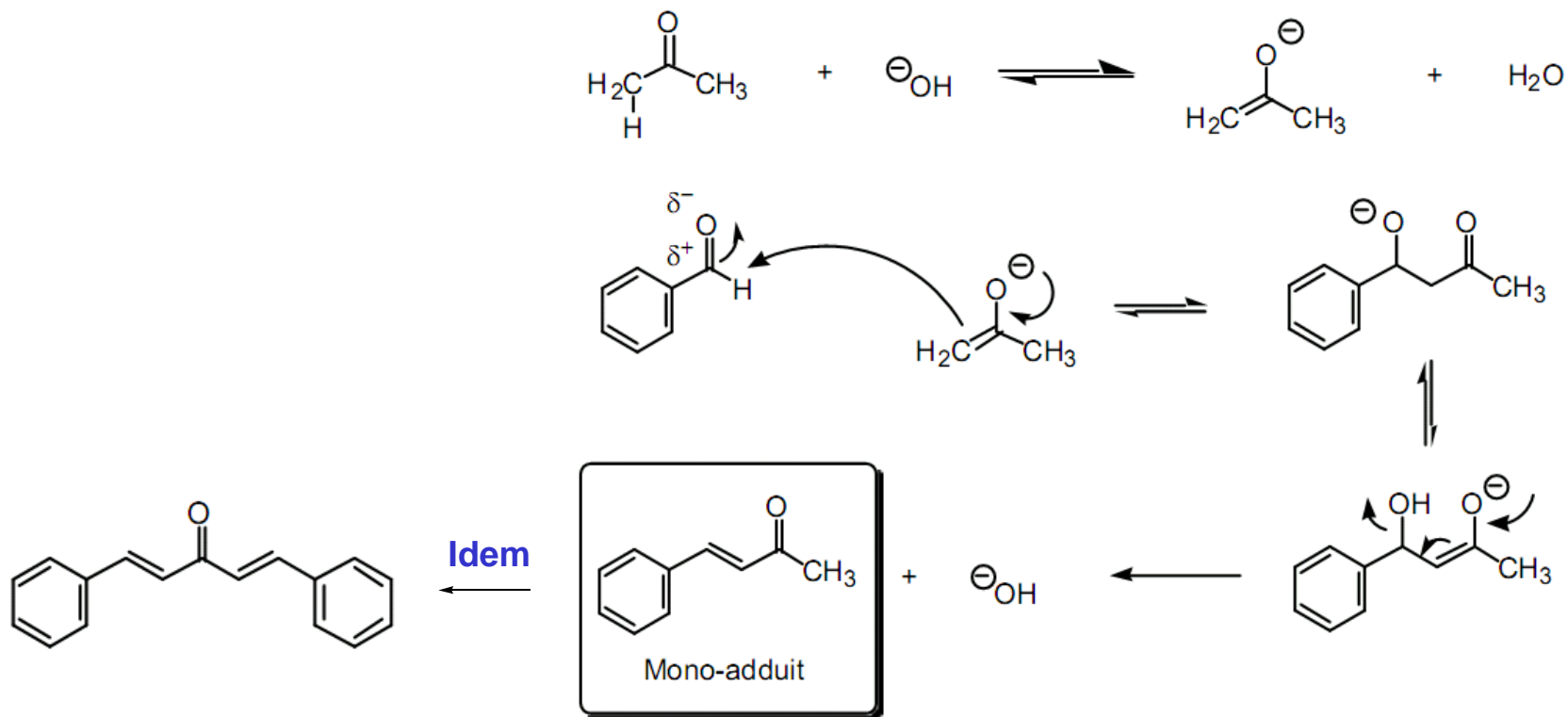
#### La réaction de Claisen-Schmidt :



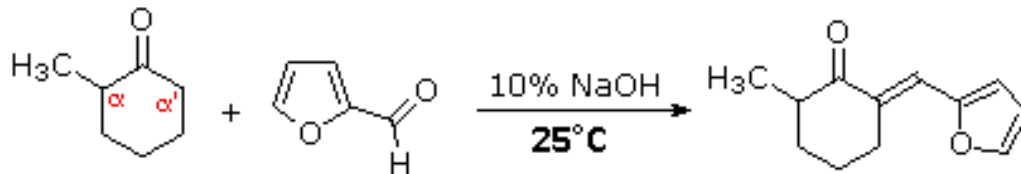
- La déshydratation de l'aldol intervient spontanément du fait de la grande stabilité du produit final fortement conjugué.
- L'élimination fournit la liaison éthylénique la plus stable de **stéréochimie E**.

### 3. Aldolisation croisée

#### La réaction de Claisen-Schmidt



- Les aldéhydes peuvent être hétérocycliques (applications en chimie médicales)

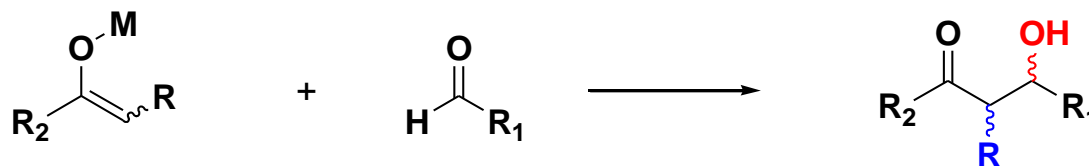
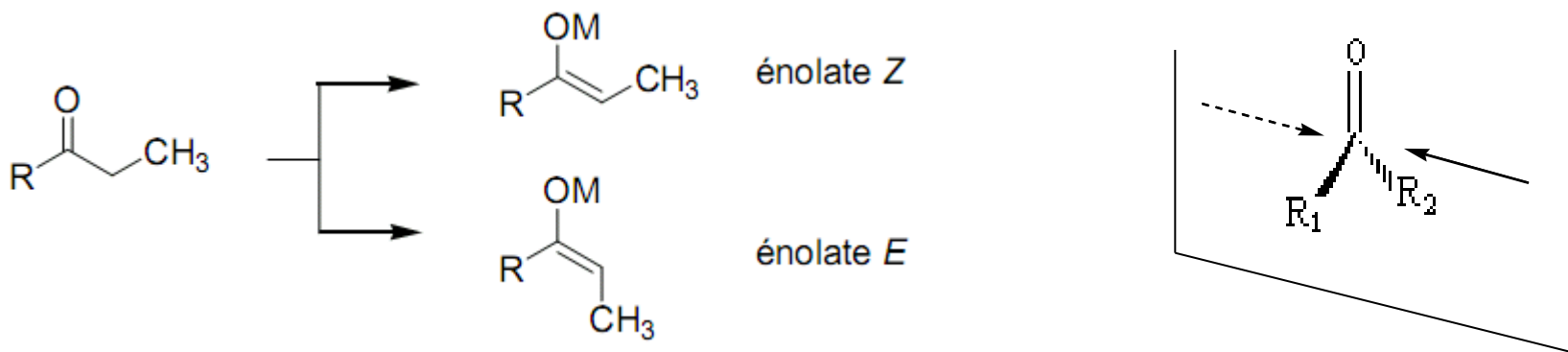


## 4. Diastéréosélectivité

### Diastéréosélectivité dans la réaction aldol (passage par les énolates):

- ❑ La condensation aldol : méthode importante pour la création de nouvelles liaisons carbone-carbone.
- ❑ Il y a **deux configurations** possible pour l'énolate et le composé carbonyle comporte **deux faces** :

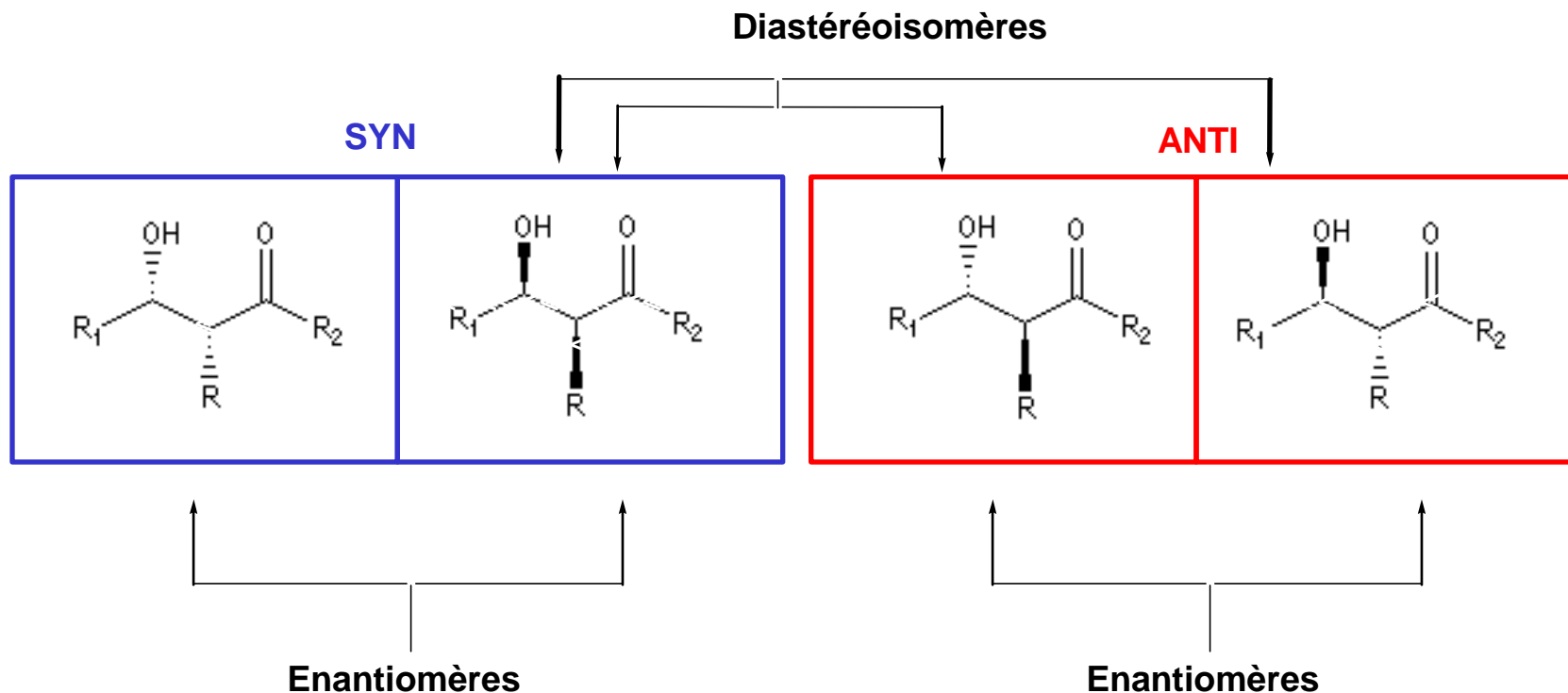
Formation de deux centres chiraux.



## 4. Diastéréosélectivité

### Diastéréosélectivité dans la réaction aldol

- ❑ Formation de **quatre stéréoisomères** possibles : **deux couples** d'énantiomères.
- ❑ Si aucun élément de chiralité n'intervient dans la transformation, ceux-ci forment **deux mélanges racémiques**.
- ❑ La configuration relative des paires d'énantiomères est indiquée en utilisant les stéréodescripteurs **syn** et **anti**



## 4. Diastéréosélectivité

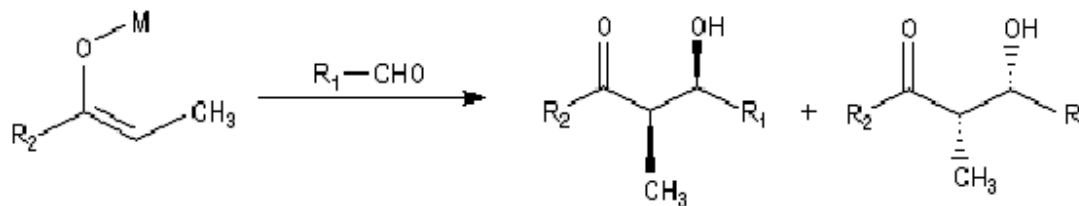
### Diastéréosélectivité dans la réaction aldol

Du point de vue synthétique, la stéréosélectivité de cette réaction pose un double problème :

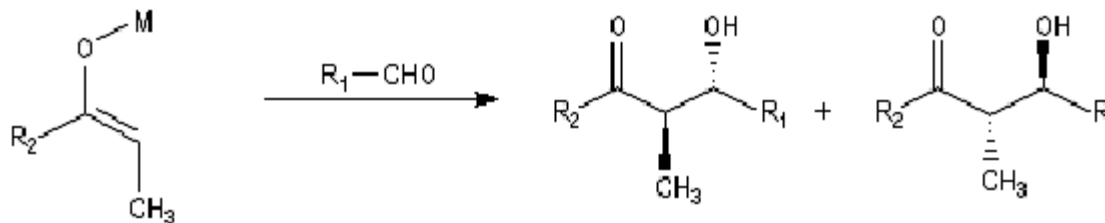
- 1) contrôle de la stéréochimie relative, **syn** ou **anti** des centres chiraux ;
- 2) contrôle de la configuration absolue de ces mêmes centres.

La réaction aldol est **diastéréosélective**, elle dépend de la **configuration** de l'énolate

❑ A partir d'un **énolate Z** on obtient le couple d'aldols **syn** (érythro)



❑ A partir d'un **énolate E** on obtient le couple d'aldols **Anti** (thréo)



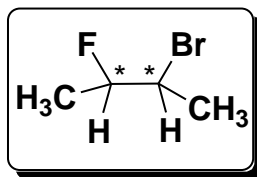
## 4. Diastéréosélectivité

### Stériodescripteurs érythro et thréo :

- ❑ Une molécule ayant **2 carbones asymétriques** : 4 stéréoisomères ( $2^n$ ), 2 couples d'énantiomères (sauf si méso)
- ❑ Couples distingués par une ancienne notation : **thréo** et **érythro** (provient de l'étude de sucres, 2 couples : érythrose et thréose)

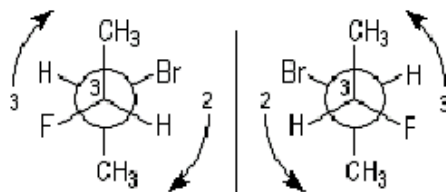
On s'intéresse aux groupes portés par les centres asymétriques C2-C3  
Groupes classés selon les règles de CIP, Projection de Newman

Les groupes défilent dans le **même sens**, la configuration relative est **érythro** ;  
Les groupes défilent dans des **sens opposés**, la configuration relative est **thréo**.

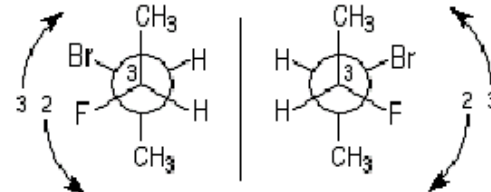


2-bromo-3-fluorobutane

Couples



érythro



thréo

Notations



## 4. Diastéréosélectivité

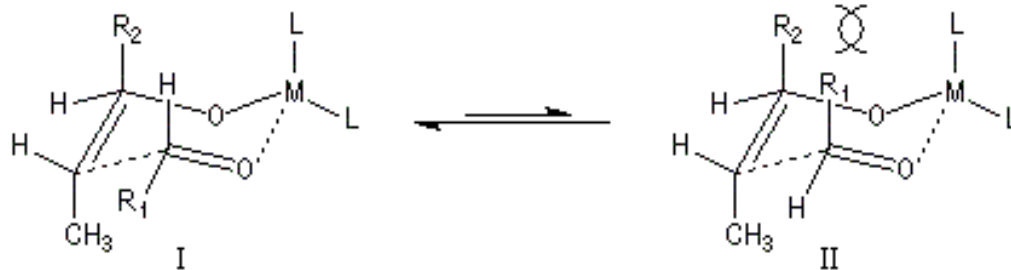
### Modèle d'état de transition de Zimmerman-Traxler

Les résultats de diastéréosélectivité rationalisés grâce au modèle d'état de transition de **Zimmerman-Traxler**

(*J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920.)

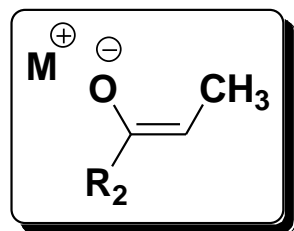
- ❑ Modèle d'état de transition « fortement lié » **cyclique à 6 chaînons**, adoptant une **conformation chaise**
- ❑ Le métal **chélate** l'oxygène de l'énolate mais aussi l'oxygène du carbonyle.

Commençons par considérer le cas d'un **énolate Z**. Deux états de transition diastéréoisomères sont possibles notés ci-dessous (I) et (II).



**FAVORISE:**  
Moins de gênes stériques  
R1 en position équatoriale

**DEFAVORISE**  
(interaction R1 et R2  
en position axiale)

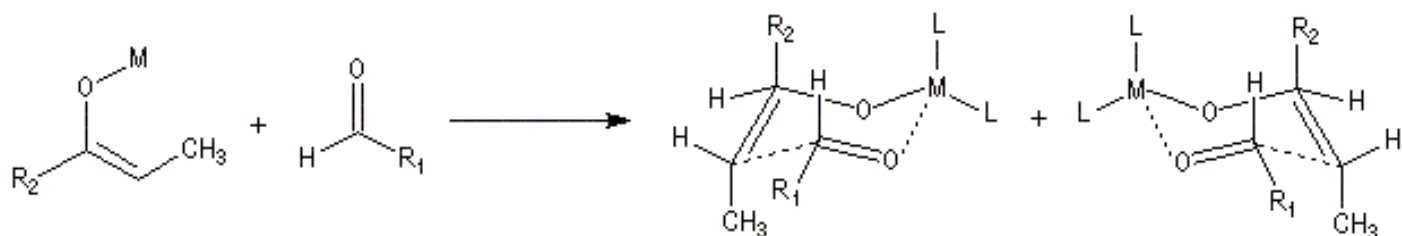


## 4. Diastéréosélectivité

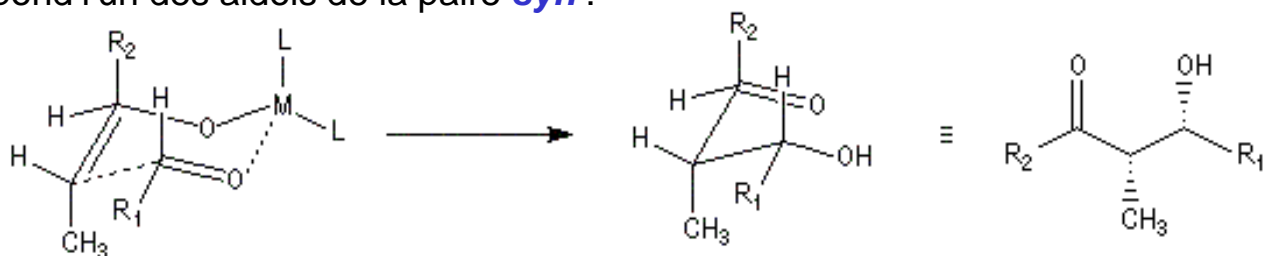
### Modèle d'état de transition de Zimmerman-Traxler

❑ Comme l'arrangement des atomes dans l'état de transition est chiral, il faut de plus tenir compte de la formation de deux états de transition énantiomères équiprobables.

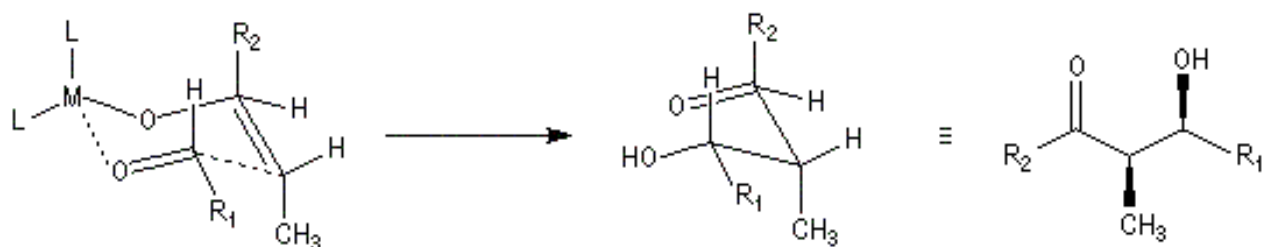
Attaque possible sur les **deux faces du carbonyle** :



❑ Au premier correspond l'un des aldols de la paire **syn** :



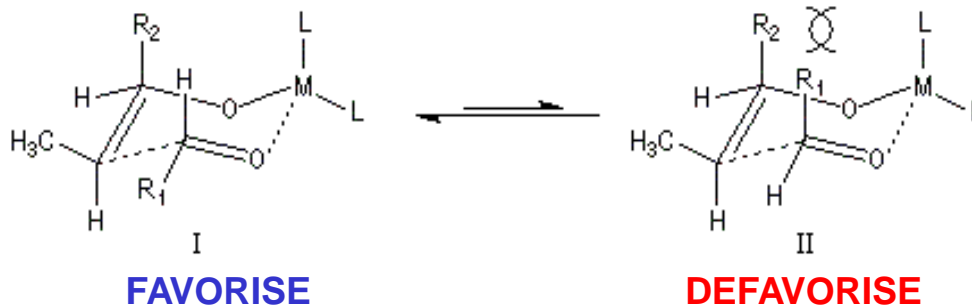
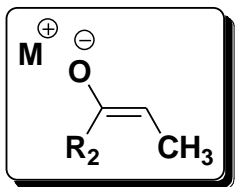
❑ Au second correspond l'autre énantiomère de la paire **syn** :



## 4. Diastéréosélectivité

### Modèle d'état de transition de Zimmerman-Traxler

❑ Idem pour la paire issu de l'énolate E :



❑ Ici aucun contrôle de la chiralité puisque les états de transition des énantiomères sont équiprobables : **mélange racémique d'aldols énantiomères** (l'attaque se fait des deux cotés du carbonyle)

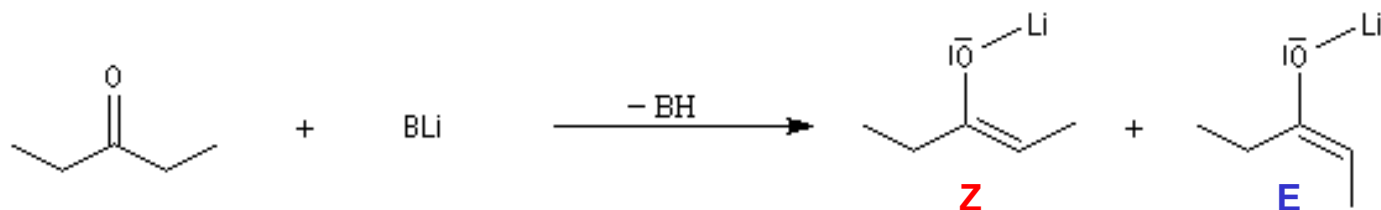
❑ Par contre la **diastéréosélectivité** dépend ici de la configuration de départ de **l'énolate mis en réaction** (Z ou E)

❑ Le rapport *Z/E* dépend de plusieurs facteurs : la nature de la base ; la nature du substrat ; le solvant.

## 4. Diastéréosélectivité

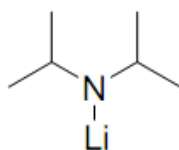
### Modèle d'état de transition de Zimmerman-Traxler

Obtention des énolates de lithium Z ou E :

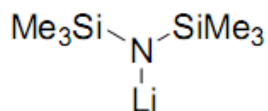


Base	Z	E
LHMDS	66	34
LDA	23	77
LTMP	14	86

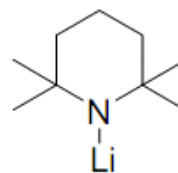
- LHMDS donne très majoritairement l'énolate Z
- LDA donne majoritairement l'énolate E (et un peu de de Z) ;
- LTMP, base très encombrée, donne majoritairement l'énolate E



LDA



LiHMDS



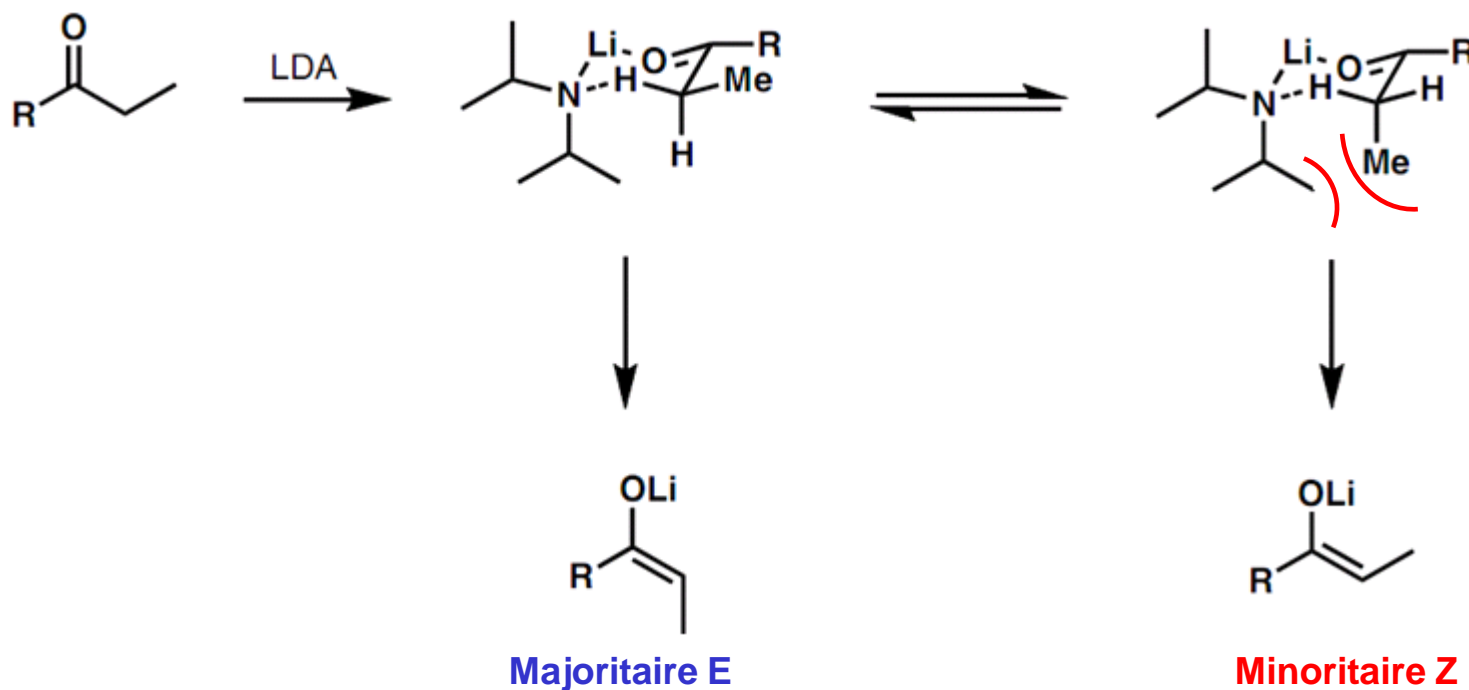
LTMP

## 4. Diastéréosélectivité

### Obtention des énolates de lithium Z ou E :

Ces résultats sont explicables grâce au modèle d'Ireland :

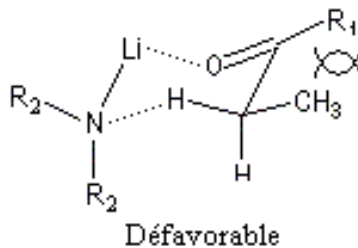
□ une base amidure très encombrée **défavorise** la formation de **l'énolate Z**, donc **favorise** le E



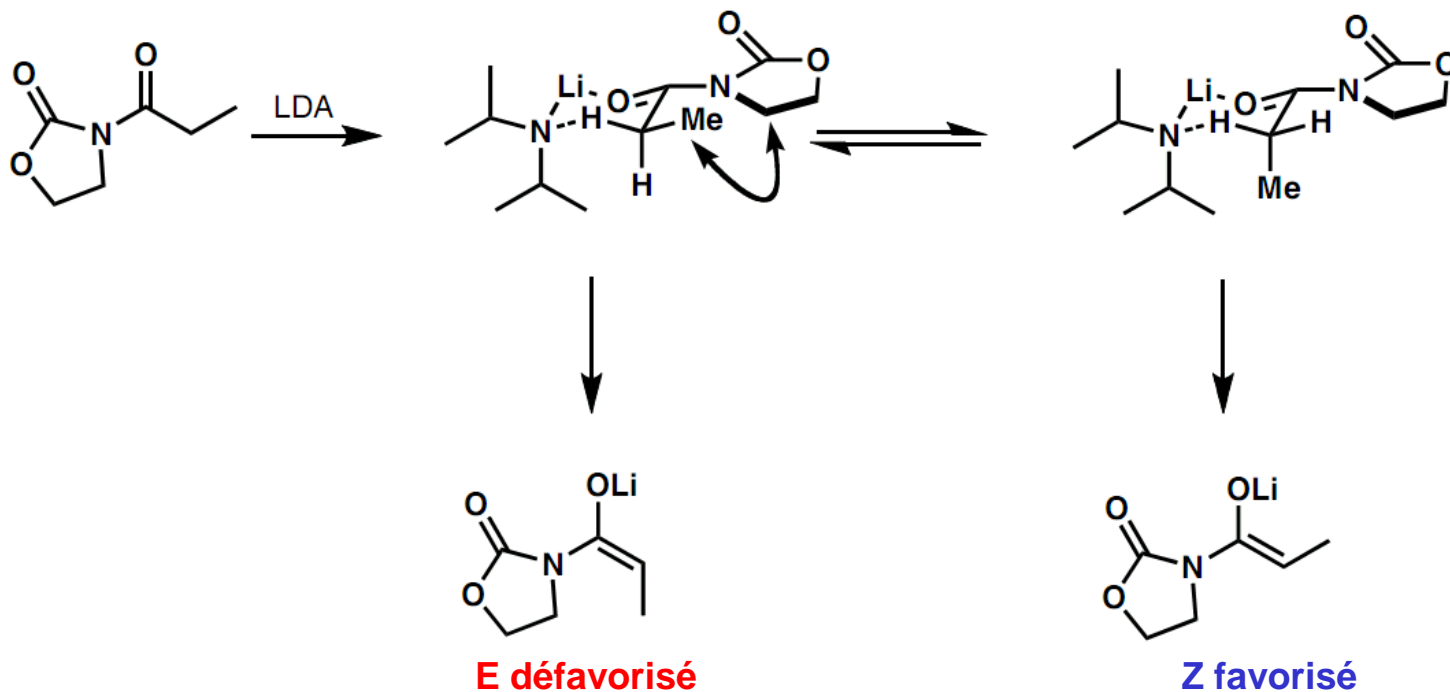
## 4. Diastéréosélectivité

### Obtention des énolates de lithium Z ou E :

- Un groupe R1 volumineux dans le substrat **défavorise** la formation de **l'énolate E**, **favorise Z**



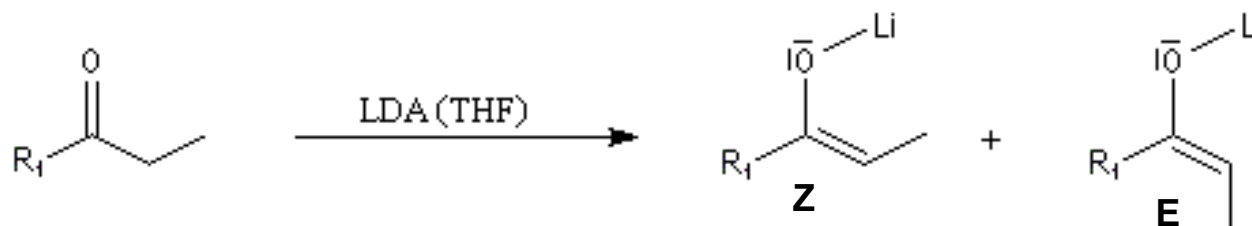
- Ces interactions prennent le pas sur les interactions entre les groupements de la base et ceux du carbonyle

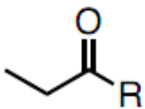


## 4. Diastéréosélectivité

### Obtention des énolates de lithium Z ou E :

□ Avec le LDA à -78 °C (THF), on obtient les résultats suivants avec différents groupements R1

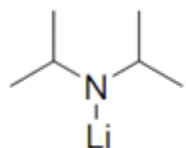
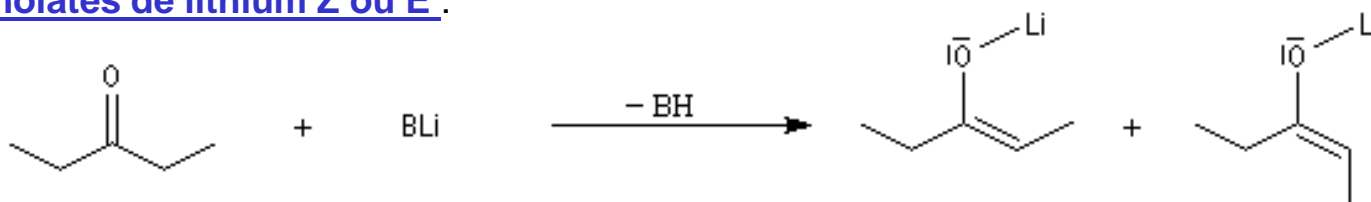


	<i>E/Z</i>
OMe	95 : 5
O- <i>t</i> -Bu	95 : 5
Et	50 : 50
<i>i</i> -Pr	40 : 60
<i>t</i> -Bu	0 : 100
Ph	0 : 100
NEt <sub>2</sub>	0 : 100

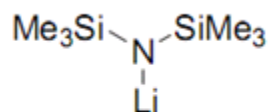
Ainsi , pour une base donnée, l'augmentation de l'encombrement des substituants du substrat influence de manière importante la proportion de la formation de l'énolate Z ou E.

## 4. Diastéréosélectivité

### Obtention des énolates de lithium Z ou E :



LDA



LiHMDS

Base	Z	E
LHMDS	66	34
LDA	23	77
LTMP	14	86

Cas du LHMDS (et dérivés silylés) : Comment expliquer ce résultat?????

Base encore plus encombrée que le LDA : **résultat inverse !!!**

### Explication :

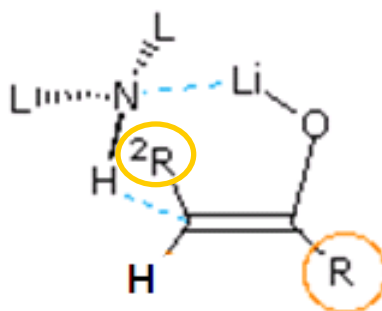
□ LiHMDS (pka 25) base moins forte que le LDA (pka 30) et le LTMP (pka :37) : délocalisation du doublet de l'azote dans les orbitales d vides du silicium, stabilisation des charges négatives en  $\alpha$



## 4. Diastéréosélectivité

### Cas du LHMDs :

❑ En tant que base moins forte : état de transition tardif (« non fortement lié ») : Pas d'ET d'Ireland, interactions entre les groupements du carbonyle majoritaire : Enolate **majoritaire Z**.



❑ Liaison Si-N plus longue que Si-C, par conséquent : moins d'interactions des méthyles de la base avec les groupements du carbonyle (les groupements SiMe<sub>3</sub> sont relativement loin de l'énolate)

