

L 77 Titre : Composés carbonylés – Réactions de l'ion énolate, C-alkylation

Présentée par : Coline Gilbert

Correcteur : Jean-François Olivieri

Date : 16/04/2020

Compte-rendu leçon correcteur

Rappels de définitions, concepts à aborder lors de la leçon :

Cette leçon est centrée autour de la réactivité des carbonylés. Ceux-ci sont définis comme suit par IUPAC (Golden Book) : « *Composés contenant le groupe C=O. Ce terme est usuellement restreint aux aldéhydes et cétones, bien qu'il inclue les acides carboxyliques et leurs intermédiaires.* »

Afin de ne pas perdre 5 précieuses minutes de questions sur une discussion stérile avec le jury au sujet de la définition d'un carbonylé, la présentation de la réactivité des acides carboxyliques est à éviter. **Center votre discours sur les aldéhydes et cétones.**

Avant d'aborder les points spécifiques aux carbonylés, il est important d'inscrire dans un cadre plus général regroupant où l'on pourrait inclure :

- 51. Composés carbonylés : acétalisation, addition d'organomagnésien mixtes, réaction de Wittig et réduction par $NaBH_4$.
- 63. Acides carboxyliques et dérivés.
- 67. Alcènes.
- 86. Les organométalliques.

Ces leçons sont toutes orientées sur une fonction chimique en particulier auquel il est imposé ou non un certain nombre de réactions. L'objectif est de montrer l'importance de la fonction en question dans l'**élaboration d'une stratégie de synthèse**. Dans ces leçons, l'emploi d'une synthèse totale comme fil rouge est à bannir. Il semble préférable d'employer une **carte heuristique**. L'objectif est double :

- inscrire votre cours dans une **séquence pédagogique élargie**. Dans ce cas, la carte sert d'élément unificateur sur l'ensemble de la séquence. Votre leçon ne consistant plus qu'à présenter un extrait de cette séquence pendant 35 minutes. Cela montre votre **recul** et votre capacité à **concevoir un module cohérent**.
- apporter à l'élève une réponse synthétique et condensée aux questions usuelles d'un chimiste de synthèse tel que « comment créer cette fonction ? », « comment la convertir en une autre fonction (**interconversion fonctionnelle**) ? », « comment l'employer dans la formation de liaisons C-C (**construction du squelette carbonée**) ? » Votre **didactique** est ici mise en avant.

Comme ceci fut fait par l'agrégative, il est important de rappeler les formes de réactivités des carbonylés et de montrer que votre séquence sera centrée sur la **réactivité du proton en α** . Il est dès lors inévitable d'en donner les propriétés suivantes :

- ODG du pK_a , une interprétation par les effets inductifs et mésomères ainsi qu'une interprétation orbitale de la stabilité de la base.
- quelques activateurs usuels du C_{α} , avec si possible une interprétation des avantages et inconvénients de chacun.
- et aborder quelques réactions de bases comme ceci fut fait par l'agrégative : alkylation par l'emploi de C-X, aldolisation, cétoalisation, condensation aldolique.

Dans le cas où vous voudriez la placer en L3, le discours sur les formes de sélectivités : formation de l'énolate Z/E, aldolisation syn & anti et bien connaître les modèles de base de stéréosélectivités.

Une maquette générale des connaissances pertinentes pour la séance de questions est donnée ci-dessous. Ceci peut être exploité dans la réalisation d'une boîte à outils type autour des groupements carbonylés.

Quelques carbonylés d'intérêt :

- **Vivant : sucres** qu'on classe usuellement en deux catégories, les cétoles/aldoses, **hormones** : cortisone, testostérone, progestérone, **molécules odorantes (végétaux)** : benzaldéhyde (essence d'amande amère), citral (essence de schéranthe, jonc odorant), vanilline (gousses de vanille), camphre (essence de camphrier du Japon), menthone (extrait menthe poivrée), carvone (essence de menthe verte).
- **Matériaux** : cyclohexanone (précurseur de l' ϵ -caprolactame, synthèse du Nylon), méthanal (résines phéno-plastiques type Bakélite), formol (résines aminoplastiques), acétone (précurseur de méthacrylate de méthyle, monomère du PMMA).
- **Solvants** : butanone (très employée dans les colles), acétone (moindre mesure).

Formation des carbonylés : Oxydation des alcools (Cr VI, Swern, Dess-Martin), coupure oxydante des alcènes (Lemieux-Johnson, Ozonolyse), réduction des dérivés d'acides (donneurs d'hydrures)

Identification des carbonylés :

- **Chimiques** : Liqueur de Fehling, 2,4 DNP, réactif de Tollens
- **Spectroscopiques** : IR - $\nu_{C=O} = 1720$, $\nu_{C-H} = 2700 cm^{-1}$, RMN - $\delta(H_{\alpha}) \approx 2 - 3 ppm$, $\delta(H_{ald}) \approx 10 - 12 ppm$

Interconversion fonctionnelle : Oxydation de Baeyer-Villiger : action des peracides (esters), actions d'un donneur d'hydrure (alcools), action d'une amine (imines), action d'une hydroxylamine/réducteur (amine), action d'une hydroxylamine/anhidride d'acide/pyridine (nitrile)

Formation de liaison C-C : réaction d'un organométallique, aldolisations (les lithiés sont suffisantes), réactions de Michael, réaction de Wittig, (ou apparentées tel que Horner-Wardworth Emmons, Peterson, ...)

Élimination de la fonction : Réaction de Wolff-Kishner (hydrazine/milieu basique)

Modèles de stéréosélectivité : Modèles de Felkin-Ahn, Ireland et Zimmerman-Traxler

Avis sur le plan proposé, choix des exemples :

Le plan est tout à fait approprié à cette leçon niveau L2 et peut être conservé en l'état. Le cours de Coline est repris point par point afin d'apporter quelques corrections et suggestions afin de l'enrichir.

Pré-requis:

- Substitutions nucléophiles, halogénoalcane, tautomérie céto-énolique,
- Acido-basicité : pKa,
- Mésonérie, conjugaison, Théorie de Hückel simple, Notions de contrôles cinétique et thermodynamique.

I/ Acido-basicité des carbonyles

1. Acidité du H sur le C_{α}

Parsons, De Boeck, p 158 → Table pKa d'Evans ou Carey-Sundberg, Tome II, Chp1, Table 1.1.

Mieux identifier l'effet inductif attracteurs/donneurs sur la variation de pKa grâce à la table ci-dessus.

2. Stabilité et réactivité de l'ion

Il manque des proportions sur l'exemple du Clayden, pg 680. Des rendements sont à fournir, ainsi que la part relative de chaque isomère.

[cf Drouin : Enolisation régiosélective d'énolates de lithium, Chp15, Sec. 7.1, Carey-Sundberg, Tome II, Chp1, Scheme1.1]. Les données du Carey-Sundberg offre l'avantage une vraie comparaison entre thermodynamique/cinétique ce qui permet de faire une transition en douceur vers la partie II/1.

Mieux insister sur deux particularités du diagramme du Grecias PC/PC* :

- l'orbitale atomique contribuant majoritairement est celle en position C-terminale,
- la charge négative est concentrée sur l'oxygène.

La C-alkylation ne peut avoir lieu qu'en présence de composés permettant un contrôle de charge dominante. Quelques ordres de grandeur sont le bienvenu. Ne pas hésiter à rappeler que tu emploies ceci en II/2.

II/ Réactions avec des électrophiles

1. Choix de la base

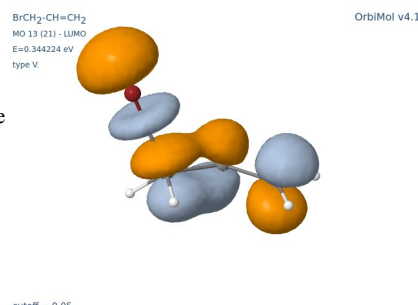
Le titre pourrait être éventuellement élargie, en donnant l'importance la nature du solvant, de la température et des éventuels contre-ions.

2. C-alkylation

Il faudrait prendre un autre composé pour le mécanisme car il y a des doutes sur le mécanisme proposé. L'attaque en C-terminale est tout aussi probable selon une $SN2'$ (analogie possible avec l'addition de Michael comme souligné par les agrégatifs). La BV illustre bien que les deux sites sont tout aussi probables électriquement.

Une préférence en faveur de la $SN2'$ du point de vu de l'encombrement (deux approches possible sur la $C=C$ contre une en anti de la C-Br). L'exemple d'une réaction haloforme peut être conservé en introduction de la partie. Il pourrait être intéressant de l'illustrer au minimum par une image ou quelque chose de concret puisqu'il s'agit d'un test caractéristique, d'une façon de synthétiser le chloroforme, etc. Il serait bien de terminer cette partie par l'importance de l'halogénéation en synthèse, sinon un élève ne verra pas l'intérêt de cette fonctionnalisation. Quelques exemples concrets sont donnés ci-dessous ainsi que des références pour vers des rendements :

- Halogénéation en α dans les copules d'Evans [Kurti]
- Réaction de Reformatsky [Kürti] : Synthèse des β -hydroxycétone. Elle intervient dans la synthèse de l'épothilone.



Gauche (neg),
Droite (pos) –
réaction
haloforme,
wikipedia

III/ Condensation de carbonyles

1. Aldolisation des aldéhydes

Attention à la présentation de la cétoalisation. Il me semble pertinent de présenter une alternative au faible rendement de la cétoalisation par l'emploi d'un appareil de Soxhlet [Drouin, Chp17, Schéma 15.1.1 (explication dedans)]. Ceci te permet notamment de présenter un nouveau montage expérimental tout à fait compréhensible par tout étudiant de L2.

2. Aldolisation croisée

RAS

3. Crotonisation

Le terme de condensation aldolique/cétolique doit être donné. Il faudrait ajouter le mécanisme même s'il est projeté pour bien faire ressortir que la force motrice de la réaction résulte la formation d'une conjugaison $\pi/\sigma/\pi$. Les condensations aldoliques sont extrêmement importantes en **industrie**, on peut citer les synthèses suivantes :

- synthèse de l'acide ascorbique comme conservateur alimentaire nécessitant l'emploi du (E)-but-2-énal comme réactif obtenu par condensation aldolique,
- synthèse de la cis-jasmone en parfumerie passant par une étape de cyclisation intramoléculaire suivant un mécanisme de crotonisation.

Remarques sur des points spécifiques de la leçon :

Les points spécifiques qui n'ont pas paru clair pendant la séance de questions sont repris ci-dessous

Modèle de Felkin-Anh : Ce modèle régit l'approche d'un nucléophile sur un **carbonylé présentant un centre stéréogène en α** du carbonyle. Ce modèle est basé sur des calculs *ab initio* qui ont été vérifiés expérimentalement. Il repose sur la construction suivante :

- le groupement le plus électroattracteur noté **G** (« Gros ») est placé orthogonalement à l'orbitale π^* afin d'avoir la configuration présentant la BV la plus basse en énergie (configuration la plus réactive au nucléophile),
- le nucléophile approche selon l'angle de Burgi-Dünitz $\sim 109^\circ$ par rapport à l'axe C=O, approche maximisant le recouvrement en phase avec la π^* de la liaison C=O,
- le nucléophile approche selon la face du plan du carbonyle qui est la moins encombrée.

Ce modèle est un des modèles permettant de rationaliser les aldolisations énantiosélectives dans le cas où la source de chiralité provient de l'électrophile. On cherche souvent à identifier le produit Felkin, des anti-Felkin. Attention aux livres ! Nombres d'entre eux présentent des erreurs sur ce modèle en mélangeant les hypothèses avec celle du **modèle de Cram** plus ancien (notamment dans le passage proposé ci-dessous).

D'excellentes discussions sur le modèle sont faites sur les réductions par les hydrures dans le Drouin, Chp17, 9.2 *réductions diastéréosélectives des cyclohexanones par les hydrures*. Cette discussion est très intéressante car elle est purement expérimentale et présente des alternatives à ce modèle.

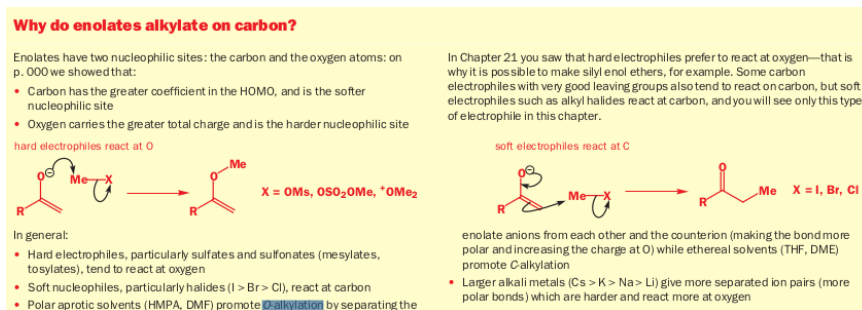
Modèle de Zimmerman-Traxler : Ce modèle permet de rationaliser la diastéréosélectivité des aldolisations croisées sous contrôle cinétique en présence d'un énolate diastéro-pure (soit Z/E). Les états de transition à 6 centres présentant une relation de diastéréoisomérisation sont séparés les uns des autres par l'identification des interactions 1,3 dipolaires déstabilisantes.

Il ne permet pas de rationaliser systématiquement mais en général, il fonctionne convenablement sur les **énolates lithiés**, à basse température, dans des solvants aprotiques.

De bonnes explications sont dans :

- *Tout-en-un, Fosset, Chp 12, Analyse stéréochimique de l'aldolisation*
- *Carey-Sundberg, Tome II, Chp2, Section 2.1.2.1, Aldol Reactions of Lithium Enolates.*

O-alkylation : Les conditions de O-alkylation sont assez singulières. Généralement dans des solvants polaires aprotiques permettant d'exacerber la charge de l'oxygène en solvantant les contre-ions, en présence d'agents alkylants extrêmement réactifs (e.g. sel de Meerwein). Un bon résumé est donné ci-dessous :



Voici quelques applications concrètes des énolates alkylés en synthèses :

- Protection des fonctions alcools : DHP (dihydroxypirane) est un composé permettant de protéger les alcools en acétal,
- Réarrangements sigmatropiques : réarrangement de Claisen,
- Silylation : on ne peut parler d'alkylation mais de silylation. Cependant, une des grandes applications de O-silylation est la formation des éthers d'énols silylés. La forte affinité du Si pour les composés oxygénés permet de stabiliser (au sens thermodynamique) les énolates cinétiques sous forme d'éther d'énols silylés.

Quelques bonnes références accessibles sur la question :

- *Chimie Organique, une approche orbitale*, pg 181, Chp7, 3.3.1 → Interprétation orbitale et thermodynamique de la C/O-alkylation,
- *Organic Chemistry*, Clayden, Chp 26, *Why do enolates alkylate on carbon ?* → Résumé de toutes les conditions pour avoir une C ou une O-alkylation,
- *Organic Chemistry*, Clayden, Chp 21, *Enol and enolate reactions at oxygen: preparation of enol ethers* → Donne quelques exemples concrets de l'emploi des énols d'éthers.

Bibliographie :

PC/PC* Chimie Tout-en-un ou autre livre de CPGE → Trame générale de l'approche de L2.

Table pKa d'Evans → Table contenant toute les valeurs de pKa nécessaire à l'étude de l'influence des groupements voisins.

Chimie Organique, Généralités, études des grandes fonctions et méthodes spectroscopiques, Nicolas Rabasso → Un exemple d'approche, le livre n'est à mon sens pas satisfaisant pour la construction de ces leçons. Il faut l'utiliser pour obtenir les mots-clefs nécessaires à la construction de la leçon.

Strategic Application of Named Reactions in Organic Synthesis, Laszlo Kürti → Essentiel dès lors que vous voulez des informations sur une réaction spécifique. Cela permet d'avoir des exemples concrets !

Introduction à la chimie organique, Jacques Drouin → Essentiel pour les rendements ! Inévitable !

Chimie organique, Clayden → Même chose que le Rabasso

Chimie organique avancée, Tome II, Carey & Sundberg → Même chose que le Drouin.