
Préparation Olympiades Internationales de Chimie 2022

Dérivés carbonylés, partie 2

Table des matières

Introduction	1
1 Rappels de réactivité des dérivés carbonylés	1
2 Réactions de substitution en α du carbonyle	2
2.1 Equilibre céto-énolique	3
2.2 Réactions des énols avec les électrophiles	4
2.3 Réactions des énolates avec les électrophiles	5
2.3.1 Quelques remarques à propos de la déprotonation :	5
2.3.2 Réactions parasites : la polyalkylation	6
2.3.3 Réactions parasites : la O-alkylation	7
3 Réactions de condensation carbonyle-carbonyle	8
3.1 Condensations aldoliques	8
3.2 Crotonisations	9
3.3 Condensations croisées	11
3.4 Condensations intramoléculaires	11
3.5 Un mot sur la réactivité des dérivés α,β -insaturés	12

Avant propos

Ce cours fait partie du programme de préparation aux 52^{ème} Olympiades Internationales de Chimie dispensé au Lycée du Parc de Lyon et fait suite au premier cours sur les dérivés carbonylés.

1 Rappels de réactivité des dérivés carbonylés

Dans la partie précédente de ce cours, nous aurons décrit les aldéhydes (RCHO) et les cétones (RCOR') comme des composés contenant la **fonction carbonyle C=O**. Cette liaison a été décrite comme polaire, dont les électrons de liaison sont attirés par l'atome d'oxygène. Ainsi, ce dernier pourra réagir avec des électrophiles, comme H^+ , tandis que le carbone, centre électrophile, réagira possiblement avec des nucléophiles. Nous avons alors décrit, entre autre, quelques réactions d'additions nucléophiles, rappelées dans le schéma 1.

Après s'être intéressé à la réactivité électrophile des composés carbonylés, nous allons à présent nous intéresser à la réactivité nucléophile qu'il peuvent avoir, notamment à travers des réaction de substitution en α du groupe carbonyle ou des réaction de condensation carbonyle-carbonyle.

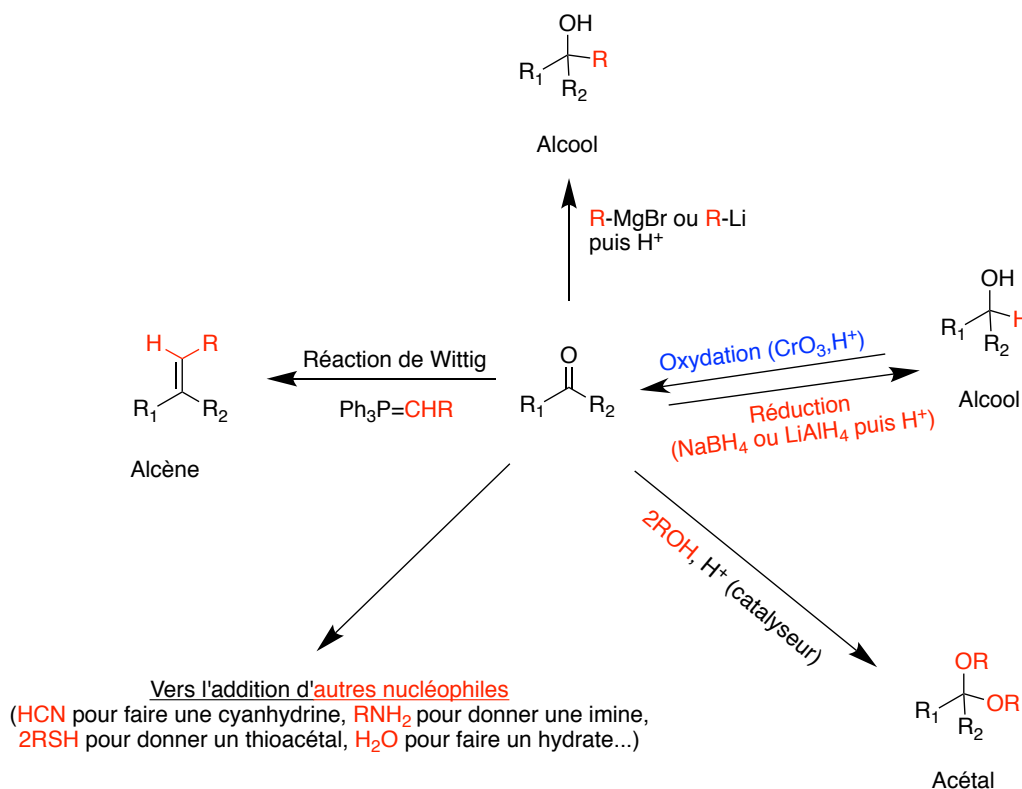
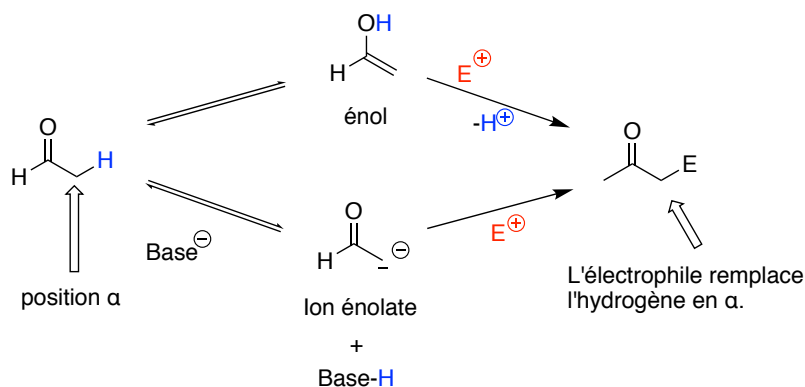


FIGURE 1 – Rappels du précédent cours

2 Réactions de substitution en α du carbonyle

En chimie organique, le carbone *alpha* est le premier atome de carbone attaché à un groupe fonctionnel. Par extension, on appelle le second carbone carbone *beta*, et ainsi de suite. Ainsi dans le cas d'un composé carbonylé, un carbone en *alpha* est un carbone directement voisin de la liaison $C=O$. Cette nomenclature peut aussi s'appliquer aux atomes d'hydrogène attachés aux atomes de carbone. Un hydrogène attaché à un carbone alpha sera donc appelé hydrogène alpha, celui sur un carbone beta, hydrogène beta, et ainsi de suite.

Les réactions de substitution en α des aldéhydes et des cétones impliquent le remplacement d'un atome d'hydrogène par un autre groupe fonctionnel sur l'atome de carbone alpha. Les mécanismes réactionnels des substitutions en *alpha* font intervenir des énols ou des ions énolates intermédiaires, cf schéma 2. Tous deux sont des nucléophiles qui réagissent alors avec des électrophiles, ce qui permet l'introduction de nouveaux groupes fonctionnels en position α du groupe carbonyle.

FIGURE 2 – Mécanisme général des réactions de substitution en α des aldéhydes et des cétones

2.1 Equilibre céto-énolique

Les aldéhydes et cétones porteurs d'atomes d'hydrogène en position α sont en équilibre avec leurs isomères de structure (ou de constitution) appelés *énols* (avec "én" pour la présence de la liaison C=C et "ol" pour le substituant OH). La forme énol dérive de la forme dite *céto* (celle qui possède une liaison C=O) par transfert d'un atome d'hydrogène. L'interconversion des formes énol et céto s'appelle **tautomérisation céto-énolique**, et l'équilibre qui s'établit en solution entre ces deux formes est déplacé presque totalement vers la forme céto, plus stable (cf figure 3).

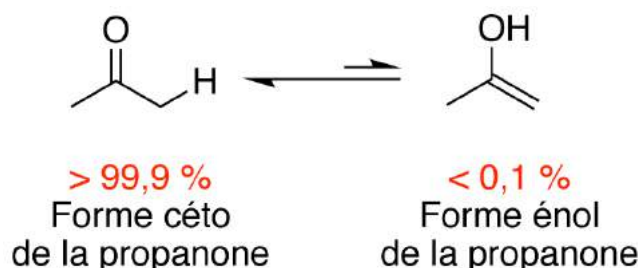


FIGURE 3 – Tautomérisation céto-énolique ou énolisation : on appelle tautomères deux isomères de constitution interconvertibles par la réaction chimique **réversible** appelée tautomérisation. Dans la plupart des cas, la réaction se produit par migration d'un atome d'hydrogène, accompagnée d'un changement de localisation d'une double liaison. Ici dans le cas de la propanone, l'équilibre est presque totalement déplacé vers la forme céto.

A température ambiante et pH neutre, l'inter-conversion entre les formes énol et céto est relativement lente, mais sa vitesse peut être augmentée à l'aide d'un catalyseur acide ou basique, selon les mécanismes suivants :

Mécanisme :

Tautomérisation catalysée par un acide

Tautomérisation catalysée par une base

Notez bien que si le catalyseur accélère la vitesse d'interconversion, il ne modifie en aucun cas la position de l'équilibre, qui pour la plupart des cas est, rappelons-le, déplacé vers la forme céto. Le tableau 4 suivant, donnant les constantes d'équilibres $K = \frac{[\text{énol}]}{[\text{céto}]}$ de divers équilibres céto-énoliques, permet de s'en convaincre.







Équilibre céto-énolique	K (25°C)
	$1 \cdot 10^{-5}$
	$8,5 \cdot 10^{-4}$
	$1,3 \cdot 10^{-8}$
	$4,2 \cdot 10^{-7}$
	10^6
	76

FIGURE 4 – Constante d'équilibre de quelques équilibres céto-énoliques. Certains facteurs peuvent stabiliser la forme énolique : conjugaison électronique, effet de solvant, etc.

2.2 Réactions des énols avec les électrophiles

Les énols sont des nucléophiles qui peuvent réagir avec des électrophiles pour introduire un nouveau substituant en position α du carbonyle cf figure 5. Nous noterons que les énols sont des nucléophiles bien plus forts que les alcènes du fait de la présence de l'atome d'oxygène, qui augmente la densité électronique sur l'un des carbones de la liaison C=C.

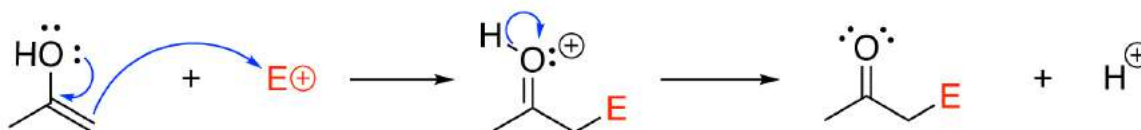


FIGURE 5 – Réaction d'un énol avec un électrophile E^+ : formation d'une cétone α -substituée.

Exemples : Bromation de l'acétone en milieu acide.

2.3 Réactions des énolates avec les électrophiles

Un ion énolate ou simplement énolate est formé par déprotonation de la position α d'un aldéhyde ou d'une cétone en présence d'une base. L'énolate, chargé négativement, est stabilisé par délocalisation électronique, la forme de résonance principale étant caractérisée par une charge négative sur l'atome d'oxygène (électronégatif).

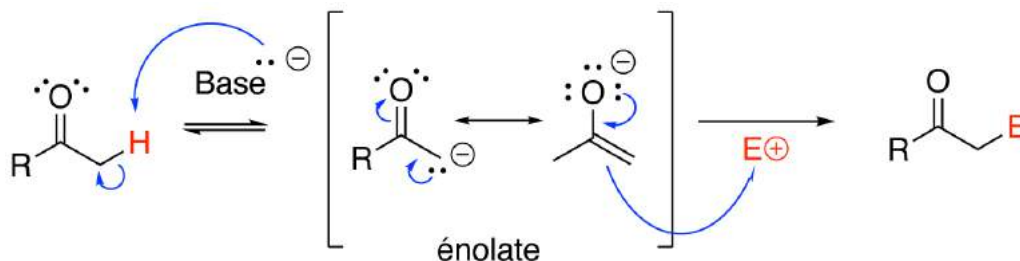


FIGURE 6 – Formation d'un énolate et réaction avec un électrophile E^+ .

La stabilisation par résonance de la charge négative de l'ion énolate explique pourquoi les atomes d'hydrogène en α des aldéhydes et des cétones sont relativement acides : Le pKa associé au couple acide-base aldéhyde/énolate ou cétone/énolate est compris entre 16 et 21.

Les énolates sont des nucléophiles forts : comme ils sont chargés négativement, ils réagissent plus rapidement que les énols avec les électrophiles.

Exemples : Formation de la 2-éthylcyclopentanone à partir de la cyclopentanone.

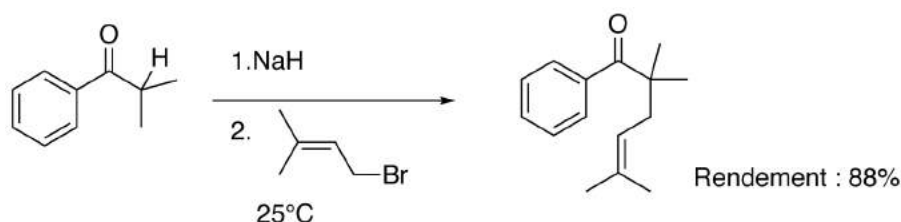


FIGURE 7 – Un autre exemple de la réactivité nucléophile des énolates : un halogénoalcane subit une substitution nucléophile par l'atome de carbone de l'ion énolate issu d'une cétone. La réaction est une **C-alkylation**.

2.3.1 Quelques remarques à propos de la déprotonation :

- Il est possible de réaliser quantitativement la déprotonation en α d'un dérivé carbonylé en utilisant une base forte comme le diisopropyle amidure de lithium (LDA) dont le couple acido-basique correspondant a un pKa de 36 et qui plus est est très faiblement nucléophile.

- Le pKa associé au couple pentan-2,4-dione/énolate correspondant est de 13,3 (DMSO), nettement inférieur au pKa d'un couple cétone/énolate classique. Ceci provient de l'importante délocalisation du doublet libre engendrée après déprotonation entre les deux groupes

carbonyle, stabilisant ainsi l'énolate en tant que base et expliquant donc cette valeur basse de pKa.

- Prenons le cas de la figure 8 ci-dessous :

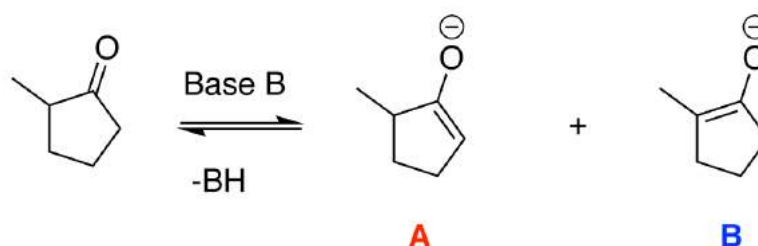


FIGURE 8 – Régiosélectivité de la déprotonation

Deux énolates régioisomères peuvent être obtenus sous l'action d'une base, comme le LDA par exemple.

L'énolate A représente le **produit cinétique** de la réaction : il est issu de la déprotonation en alpha du dérivé carbonyle qui est la plus aisée possible (d'un point de vue stérique), à savoir ici celle du proton en α le plus accessible dans la molécule et donc de l'hydrogène porté par le carbone le moins encombré.

L'énolate B représente le **produit thermodynamique** de la réaction : c'est le produit le plus stable, en accord avec la règle de Zaitsev.

Selon les conditions opératoires, on pourra favoriser l'un ou l'autre des énolates. Par exemple :

	% de A	% de B
LDA (pKa=36)	99	1
Et ₃ N (pKa=11)	22	78

De façon générale et pour exemple, plus la base est forte et encombrée, plus l'énolate cinétique sera favorisé. De même, plus la température sera basse, plus l'énolate cinétique sera favorisée. L'utilisation de solvant aprotique et de contre-ion fortement associé à l'atome d'oxygène (ex. Li⁺) pourra aussi favoriser l'obtention de l'énolate cinétique

En léger défaut de base ou avec une base plus faible, à plus haute température (ambiante) ou dans des solvants protiques et avec des contre-ion faiblement associé à l'atome d'oxygène, on pourra favoriser l'obtention de l'énolate thermodynamique.

2.3.2 Réactions parasites : la polyalkylation

Dans le cas où un même atome de carbone en α est lié à deux ou trois atomes d'hydrogène, la réaction de monoalkylation ne fournit pas de bon rendement car la réaction d'alkylation peut se répéter sur le composé déjà alkylé (qui se voit à son tour déprotoné en alpha du carbonyle, par la base potentiellement mise en excès ou même par l'énolate encore présent qui n'a pas réagit).

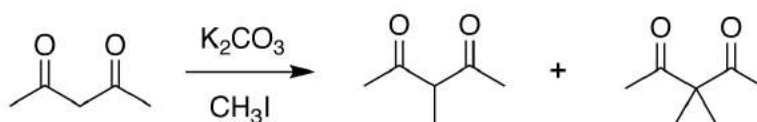
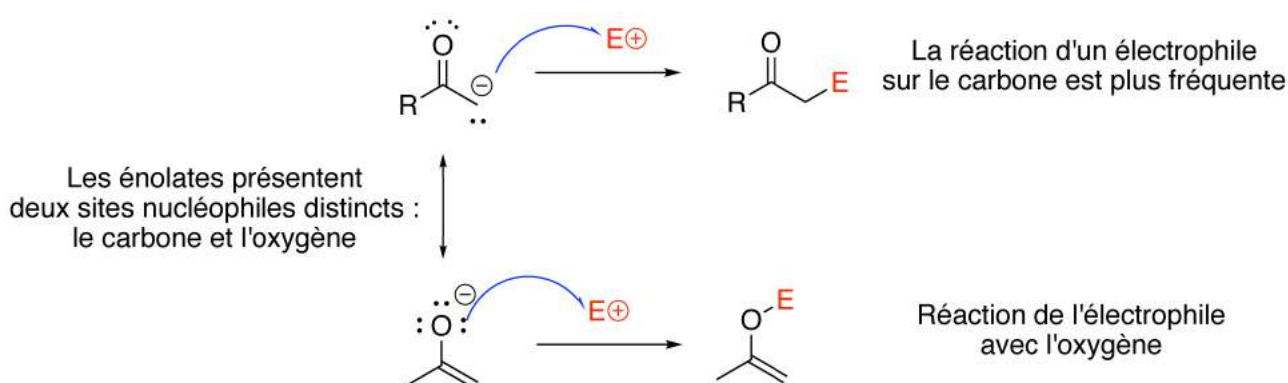


FIGURE 9 – Exemple de polyalkylation

2.3.3 Réactions parasites : la O-alkylation

Les énolates possèdent deux sites riches en électrons et les électrophiles peuvent donc réagir sur l'oxygène ou sur le carbone. La réaction sur le carbone est la plus fréquente et souhaitée, du fait de la possibilité de former des liaisons carbone-carbone. L'atome d'oxygène ne joue que rarement le rôle de nucléophile et cela dépend alors de la nature de l'électrophile engagé dans la réaction, la nature du contre-ion associé à l'énolate ou encore du solvant de la réaction.

FIGURE 10 – Les ions énolates peuvent réagir par leur atome de carbone ou d'oxygène : ce sont des nucléophiles **ambidents**.

On utilise souvent la O-alkylation pour "piéger" l'énolate cinétique. En effet, en présence d'une base forte et d'un excès de chlorure d'alkyle silylé, le dérivé carbonyle forme un éther d'énol silylé. Les équilibres n'ont pas le temps de se faire pour former l'énolate thermodynamique car l'énolate cinétique réagit directement avec le chlorure d'alkyle silylé. Dès lors, il n'y a plus d'équilibres céto-énolique.

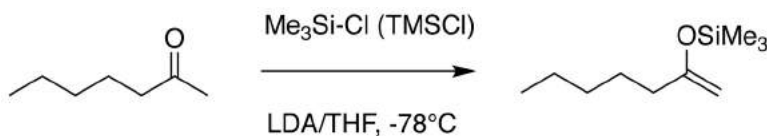


FIGURE 11 – Piéger l'énolate cinétique

L'atome de silicium a une très bonne affinité avec l'atome d'oxygène ($E(\text{Si-O}) = 398 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) : la O-alkylation aura lieu préférentiellement à la C-alkylation. Le silyle éther peut par la suite être enlevé par action d'un réactif à base de fluor (HF, pyridine par exemple) qui présente une meilleure affinité avec le silicium ($E(\text{Si-F}) = 610 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$).

En résumé : en milieu acide, l'atome de carbone du carbonyle est électrophile, tandis qu'en milieu basique les atomes de carbone en α du carbonyle sont nucléophiles.

3 Réactions de condensation carbonyle-carbonyle

Lors de réactions de condensation carbonyle-carbonyle, en milieu acide ou basique, deux composés carbonyles réagissent ensemble pour former un unique produit organique (appelé **aldol** ou **cétol** du fait de la présence simultanée d'une fonction aldéhyde ou cétone avec une fonction alcool en β du groupe carbonyle) ainsi que de l'eau en général (dont le nom de réaction de condensation). Dans de telles réactions, deux molécules d'aldéhydes ou de cétone réagissent de telle façon que l'une subit une réaction de substitution en α tandis que l'autre subit une réaction d'addition nucléophile. Un β -hydroxyaldéhyde ou une β -hydroxycétone est alors formée.

Il existe différentes classes de condensation carbonyle-carbonyle. Les réactions entre deux molécules d'un même aldéhyde ou cétone sont des réactions de **condensation aldolique**. Si cette réaction a lieu entre deux aldéhydes ou cétones différents, on parlera de **condensation aldolique croisée ou mixte**. Enfin on parlera de **condensation aldolique intramoléculaire** lorsqu'une molécule comportant deux fonctions aldéhyde ou cétone réagit sur elle-même.

Nous voyons alors deux intérêts notables à ces réactions : elles permettent d'une part l'allongement structural de molécule par la formation de liaison C-C, mais également la possible cyclisation de molécules, à la base linéaires.

3.1 Condensations aldoliques

Le bilan réactionnel est donné figure 12 :

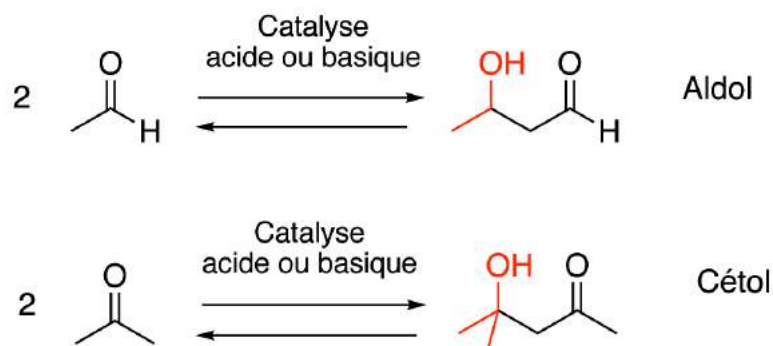


FIGURE 12 – Aldolisation ou cétoalisation

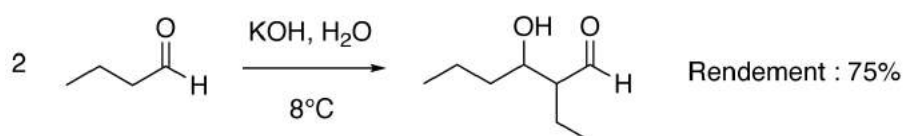
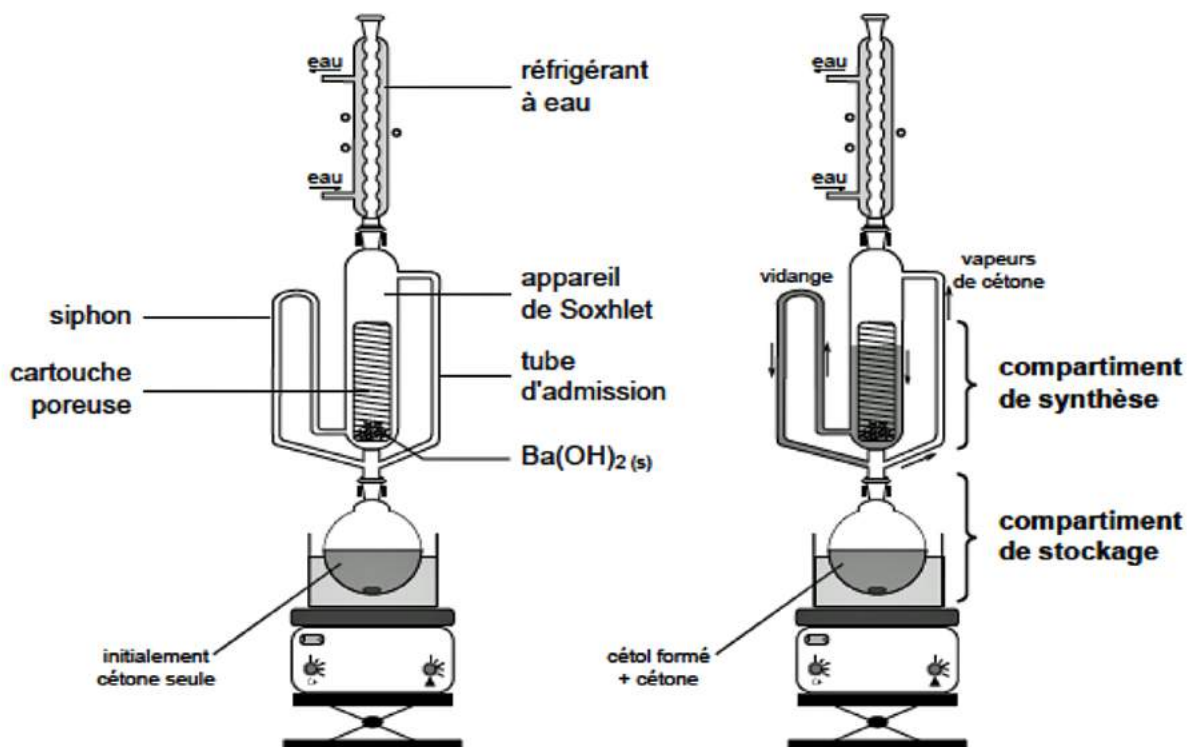


FIGURE 13 – Exemple de réaction d'aldolisation

Ces réactions sont équilibrées et renversables (elles s'effectuent sous contrôle thermodynamique). La réaction inverse est dite de rétroaldolisation ou rétrocétoalisation. Pour les aldéhydes le rendement est souvent supérieur à 80 % alors qu'il est inférieur à 6 % pour les cétones.

Dans ce dernier cas notamment, la réaction étant équilibrée, il est possible de déplacer l'équilibre vers la formation du produit, à l'aide d'un appareil de Soxhlet décrit en figure 14 qui

permet d'isoler le compartiment de synthèse du cétole de son compartiment de stockage et qui permet ainsi d'empêcher la réaction de rétrocétole, ce qui est en faveur de la formation du cétole.



À gauche : schéma du montage utilisant un appareil de Soxhlet. À droite : principe de fonctionnement. ■ : Fixations fermes. ○ : Fixations lâches.

FIGURE 14 – Appareil de Soxhlet

Mécanisme de l'aldolisation :

En milieu basique :

En milieu acide :

3.2 Crotonisations

Un aldol (resp. cétole) se déshydrate en milieu acide ou basique pour conduire à un aldéhyde (resp. une cétole) α,β -insaturé : c'est la réaction de **crotonisation**. La crotonisation a

lieu spontanément car elle donne lieu à un système conjugué, à savoir exclusivement une α -**énone**, très utilisée comme intermédiaire en synthèse organique : cette réaction présente ainsi une forte régiosélectivité en faveur de l' α -énone.

Cette réaction de déshydratation, qui est aussi une β -élimination, est favorisée par le chauffage du milieu réactionnel.

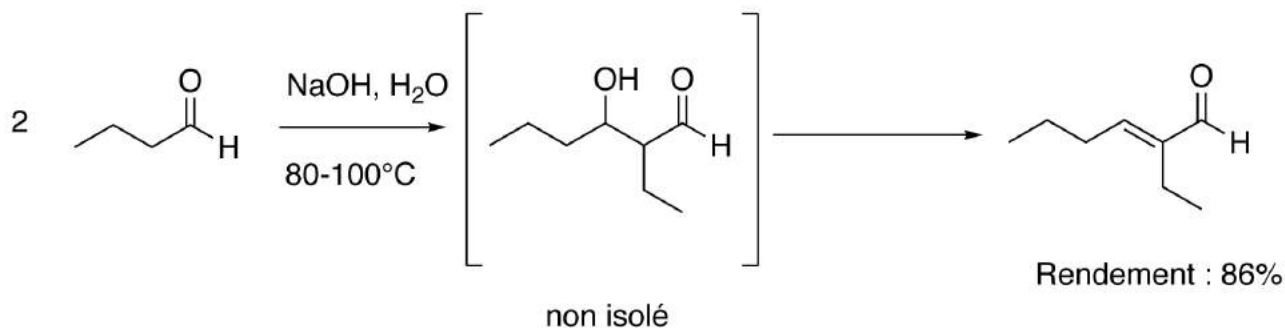


FIGURE 15 – Aldolisation-crotonisation du butanal

Mécanisme de la crotonisation :

En milieu basique :

En milieu acide :

Exercice :

La cyclohexanone conduit au composé **A**, de formule brute $C_{12}H_{20}O_2$, selon une réaction d'aldolisation en présence d'ions hydroxydes. Le chauffage de **A** en présence d'un catalyseur acide conduit à la formation d'eau et du composé **B** par une réaction de crotonisation.

Donner la structure de **A** et le mécanisme réactionnel conduisant à sa formation. Donner de même la structure de **B** et le mécanisme réactionnel permettant sa formation.

3.3 Condensations croisées

Il s'agit de la réaction entre deux dérivés carbonyles (aldéhyde ou cétone) différents dont au moins l'un des deux est énoisable.

Prenons l'exemple de la réaction entre le propanal et le butanal, en milieu basique.

Donner les aldols possiblement obtenus à l'issue de la réaction entre le propanal et le butanal en milieu basique.

Les réactions d'aldolisation croisée sont sous contrôle thermodynamique et on obtiendra les produits les plus stables : les produits majoritaires seront ceux qui correspondent à l'attaque d'un énolate sur le meilleur électrophile. Notons que si l'on chauffe le milieu, cela conduira aux produits issus de la crotonisation des aldols/cétols.

Dans les aldolisations croisées, nous obtenons donc un mélange de produits dont il est difficile de tirer profit en synthèse organique. Toutefois, dans certains cas, une réaction aldolique croisée peut conduire à un produit unique (c'est le cas si seul un des composés carbonyles sur les deux est énoisable, ou si l'on additionne l'énolate lentement dans le milieu contenant le second composé carbonyle, de sorte qu'il ne réagisse pas avec lui-même).

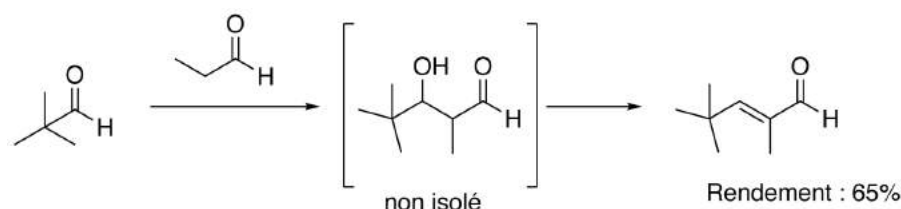


FIGURE 16 – Cas particulier d'aldolisation croisée conduisant à un composé unique : mélange d'un un aldéhyde énoisable et un aldéhyde non énoisable.

3.4 Condensations intramoléculaires

Une réaction intramoléculaire est une réaction entre les différentes fonctions d'une même molécule : lorsqu'un cycle est formé, on parle de réaction de cyclisation.

Quand une molécule contient deux groupements carbonyle C=O, elle peut réagir sur elle-même au sein d'une réaction de condensation aldolique intramoléculaire. C'est une méthode qui trouve son utilité dans la formation de cycle à 5 ou à 6 chaînons.

Exemple :

