

## Corrigé du TD 04

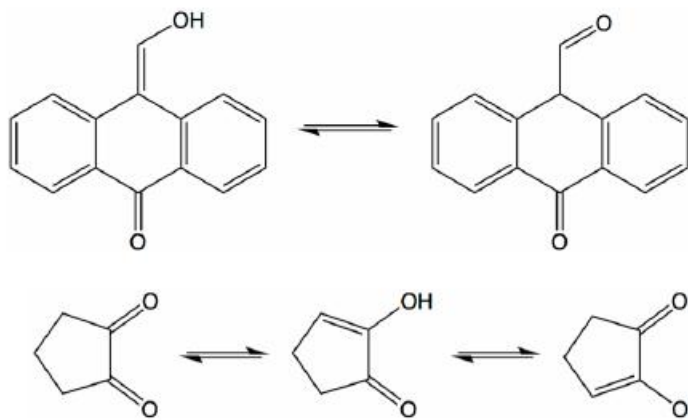
### Interconversion de fonctions *via* des réactions d'oxydo-réduction

#### QCM DE COURS

- 1/ **Faux** : l'organomagnésien agira plutôt comme nucléophile pour réaliser une  $Ad_N$  sur l'atome de carbone fonctionnel.  
 2/ **Vrai** : l'alkylation d'un aldéhyde est une réaction difficile car elle est en forte compétition avec l'aldolisation.  
 3/ **Vrai**.                      4/ **Faux** : c'est une réaction d'addition nucléophile.                      5/ **Faux** : le contrôle est frontalier.  
 6/ **Faux** : même à basse température, la cétone subit une réaction d'addition nucléophile plus rapidement que l'ester.  
 7/ **Vrai** : on forme l' $\alpha$ -énone la plus stable (réaction sous contrôle thermodynamique le plus souvent).

#### EXERCICES DE COMPETENCES

##### EXERCICE 1 : TAUTOMERIE CETO-ENOLIQUE

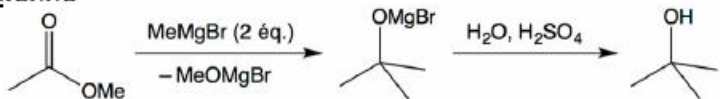


La première molécule comporte une fonction énol, en équilibre avec l'aldéhyde correspondant ; en revanche, la fonction cétone n'est pas énolisable. Ici, l'énol sera plus stable car il permet d'obtenir un système  $\pi$  conjugué sur la totalité de la molécule.

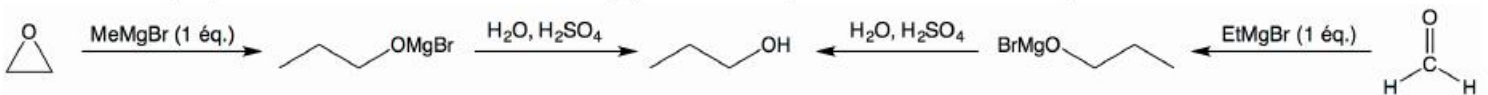
Pour la seconde molécule, les deux fonctions cétone sont en équilibre avec deux fonctions énol. Là encore, les molécules présentant au moins une fonction énol sont plus stables que la dicétone, car leur système  $\pi$  conjugué est plus étendu, en particulier pour le dienediol.

##### EXERCICE 2 : OBTENTION D'ALCOOLS PAR SYNTHÈSE MAGNÉSIIENNE

**X** : Obtenant un alcool tertiaire, la seule possibilité ici est de partir d'un ester comme substrat, par exemple :



**Y** : Un alcool primaire peut être obtenu à partir du méthanal, mais pas avec cet organomagnésien. Ici, il faut donc mettre en œuvre un époxyde.  
**Z** : le méthanal permet d'obtenir le bon produit cette fois-ci.



##### EXERCICE 3 : SEQUENCES REACTIONNELLES SIMPLES

1/

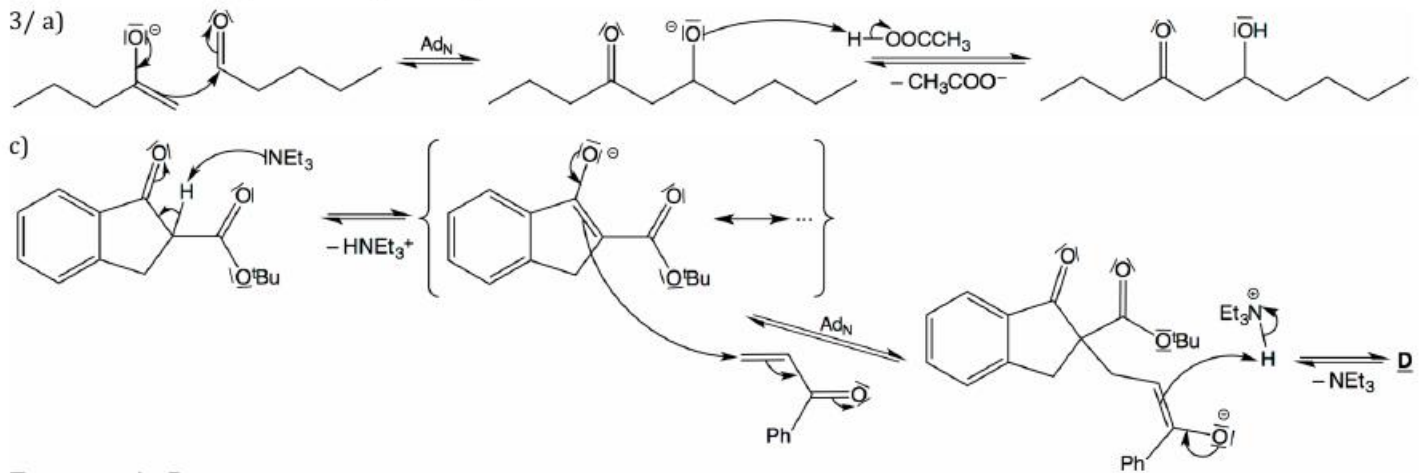
<b>A</b> : formation de l'énolate cinétique	<b>B</b> : aldolisation croisée dirigée puis hydrolyse	<b>C</b> : aldolisation intramoléculaire avec formation de l'énolate thermodynamique (pas de crotonisation possible)

<b>D</b> : formation de l'énolate conjugué sur le β-cétoester puis addition de Michaël	<b>E</b> : formation de l'énolate puis C-alkylation intramoléculaire cyclisante	<b>F</b> : formation de l'énolate conjugué du β-diester et double C-alkylation
--	---	--

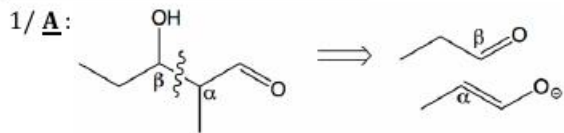
2/ a) Il faut une base très forte et non nucléophile telle le LDA, ou encore des hydrures, pour générer de façon quantitative l'énolate d'une cétone classique ( $pK_A$  de l'ordre de 20). Le LDA est idéal car encombré, ce qui favorise une sélectivité pour l'énolate cinétique.

c) La triéthylamine est une base faible ( $pK_A$  de l'ordre de 10, contre 11 environ pour le H en  $\alpha$  du  $\beta$ -cétoester), qui génère l'énolate selon une réaction limitée (il n'est pas nécessaire de le générer de façon quantitative) ; c'est une base non nucléophile (pas d'Ad<sub>N</sub> sur la fonction cétone).

e) Le *tert*-butanolate de potassium ( $pK_A$  d'environ 16) suffit pour déprotoner quantitativement le  $\beta$ -diester, sans le saponifier ou le transestérifier (réaction dégénérée).

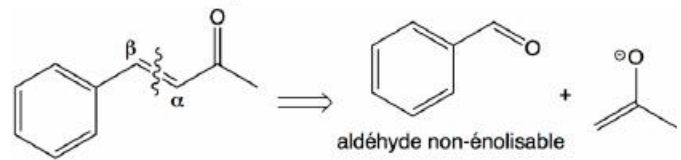


**EXERCICE 4 : RETROSYNTHÈSE**

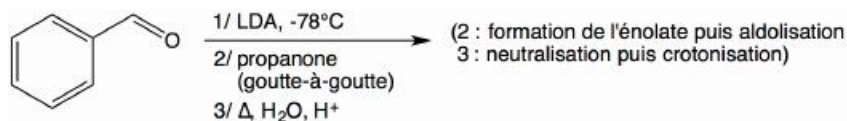


Il s'agit d'une aldolisation classique, réalisable dans les conditions suivantes : Propanal (2 équivalents) introduit dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à température modérée.

2/ **B** : On veut synthétiser une  $\alpha$ -énone. On pense donc à une séquence aldolisation croisée-crotonisation.



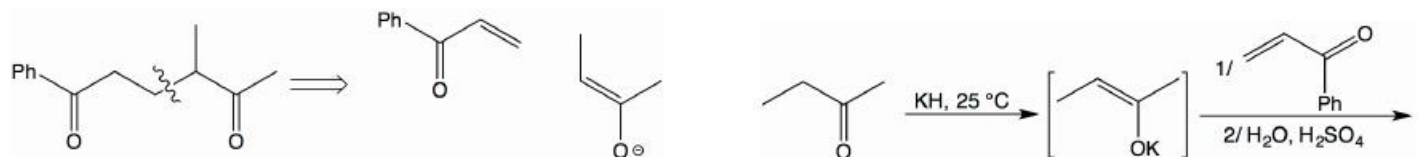
Dans le sens de la synthèse :



3/ **C** : Aldol synthétisé par aldolisation croisée dirigée. L'énolate cinétique doit être produit dans un premier temps.

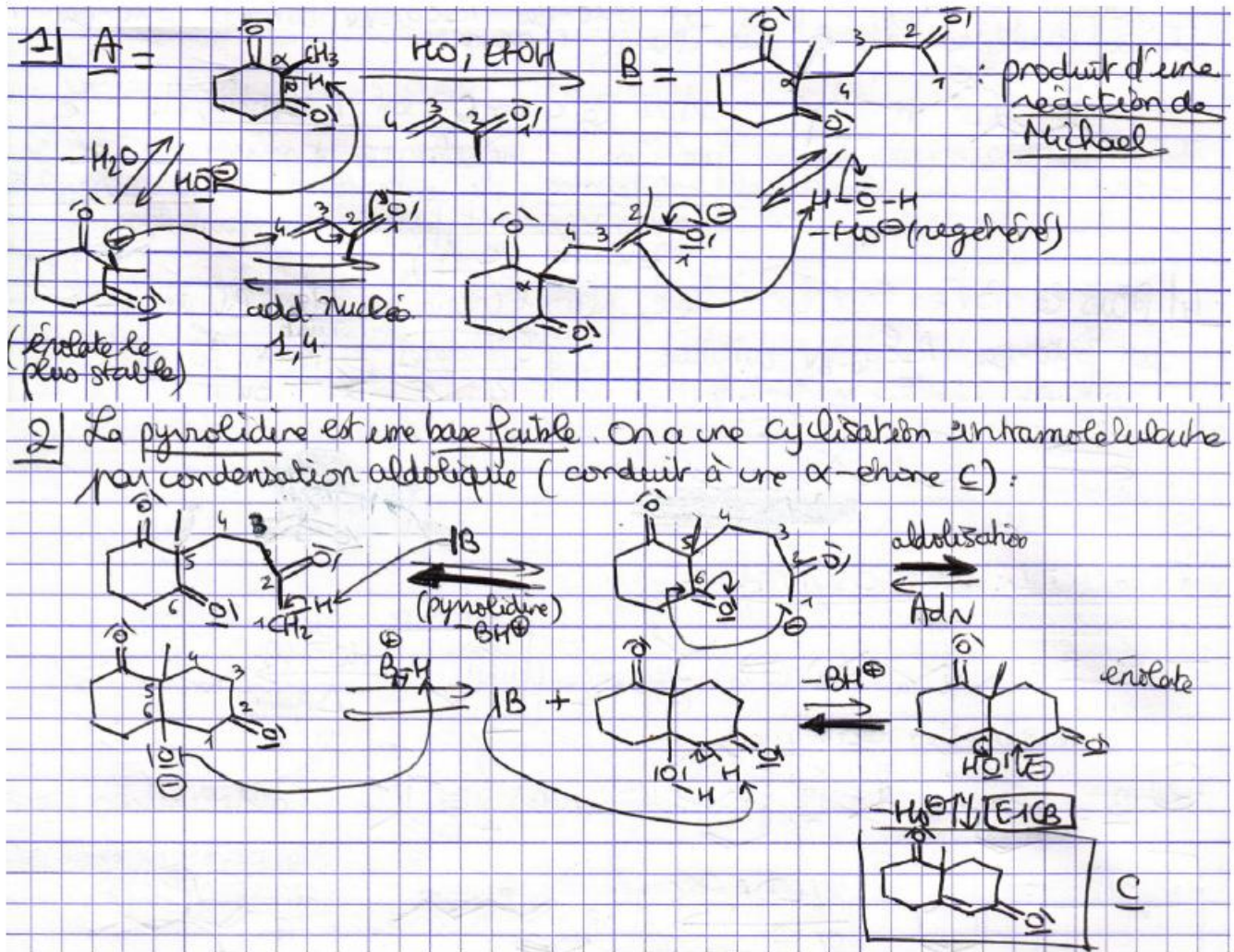


4/ Deux possibilités de « déconnexion » existent, on en expose une ici, la plus compliquée *a priori* car elle comprend la formation d'un énolate thermodynamique de façon sélective :

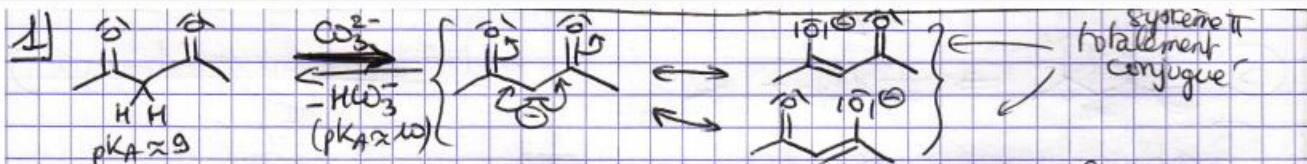


**EXERCICES DE REFLEXION**

**EXERCICE 5 : ANNELEATION DE ROBINSON**

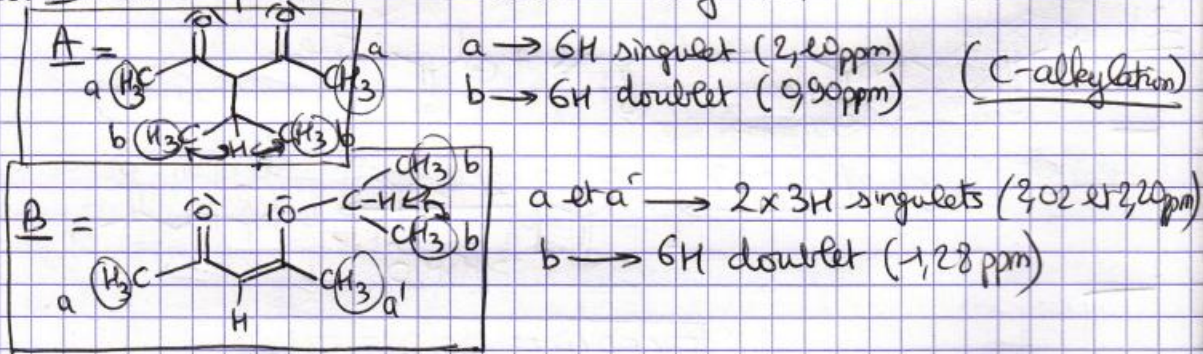


**EXERCICE 6 : COMPETITION ENTRE C- ET O-ALKYLATION DES ENOLATES**

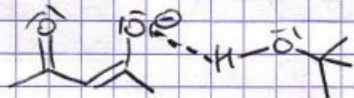


L'énolate est considérablement stabilisé par conjugaison. La réaction de sa formation a pour constante d'équilibre  $K \approx 10^4$ : elle est limitée, non quantitative.

2) A et B sont les produits de C- et de O-alkylation de cet énolate:

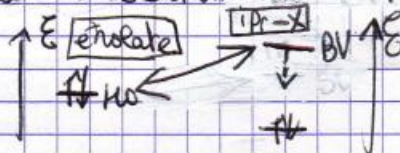


3) Le tert-butanol, un alcool, est un solvant polaire et surtout protique (la propanone, solvant précédent, était polaire aprotique). L'énolate interagit par liaison H avec son site le plus chargé, l'oxygène:

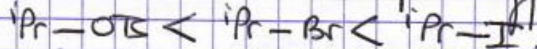


Ainsi, la charge  $O^-$  est masquée, de sorte que l'on est très clairement sous contrôle orbitalaire, de sorte que la C-alkylation est largement favorisée (formation majoritaire de A).

4) Plus le BV est base en énergie, plus l'interaction H $\alpha$ -énolate (BV  $^i\text{Pr-X}$ ) est forte car  $\Delta E_{\text{H}\alpha\text{-BV}}$  diminue: (l'énolate, excellent nucléophile, a sa H $\alpha$  haute en énergie)



Ainsi, le contrôle orbitalaire est d'autant plus efficace dans la série:



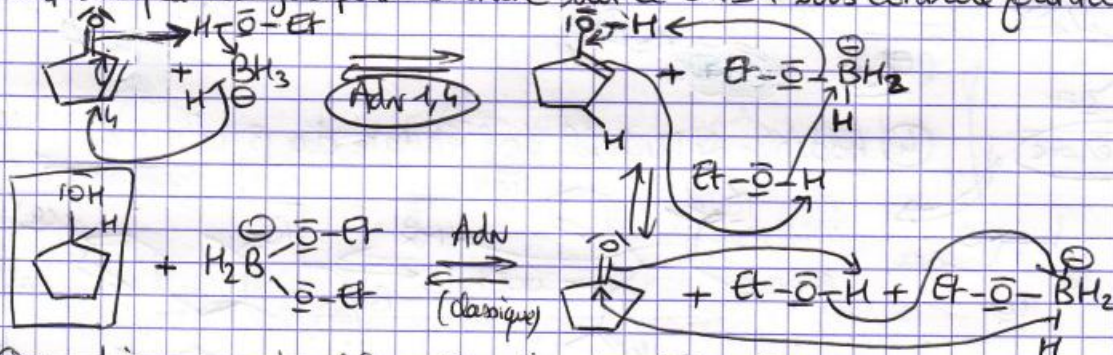
contrôle de charge et O-alkylation

contrôle orbitalaire frontalier et C-alkylation

EXERCICE 7 : REGIOSELECTIVITE DES ADDITIONS NUCLEOPHIQUES SUR LES  $\alpha$ -ENONES

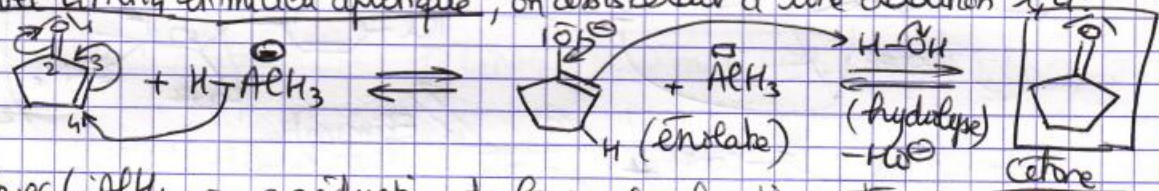
1) La cyclopent-2-énone, électrophile, possède une BV concentrée sur C<sub>4</sub> (coefficient de l'OM le plus grand en valeur absolue). C<sub>4</sub> est donc le site le plus électrophile, site privilégié d'attaque d'un nucléophile sous contrôle frontalier.

2) BH<sub>3</sub> attaque la cyclopent-2-énone sur le C<sub>n=4</sub> sous contrôle frontalier:



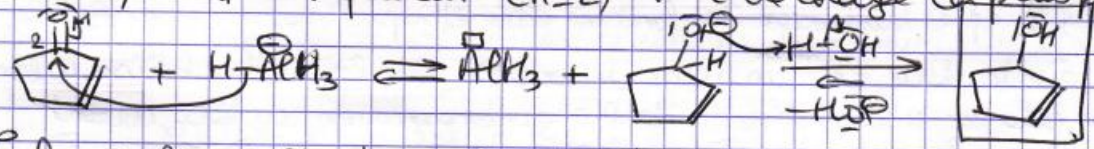
On a bien une double réduction de l' $\alpha$ -énone d'abord en cétone puis en alcool secondaire. Le solvant protique joue un rôle fondamental.

3) Avec LiAlH<sub>4</sub> en milieu aprotique, on assisterait à une addition 1,4:



4) Avec LiAlH<sub>4</sub>, on a réduction de la seule fonction cétone.

de raisonnement précédent est donc faux. Sous contrôle de charge en revanche, AlH<sub>4</sub><sup>-</sup> attaquerait C<sub>n=2</sub>, atome de charge la plus positive:

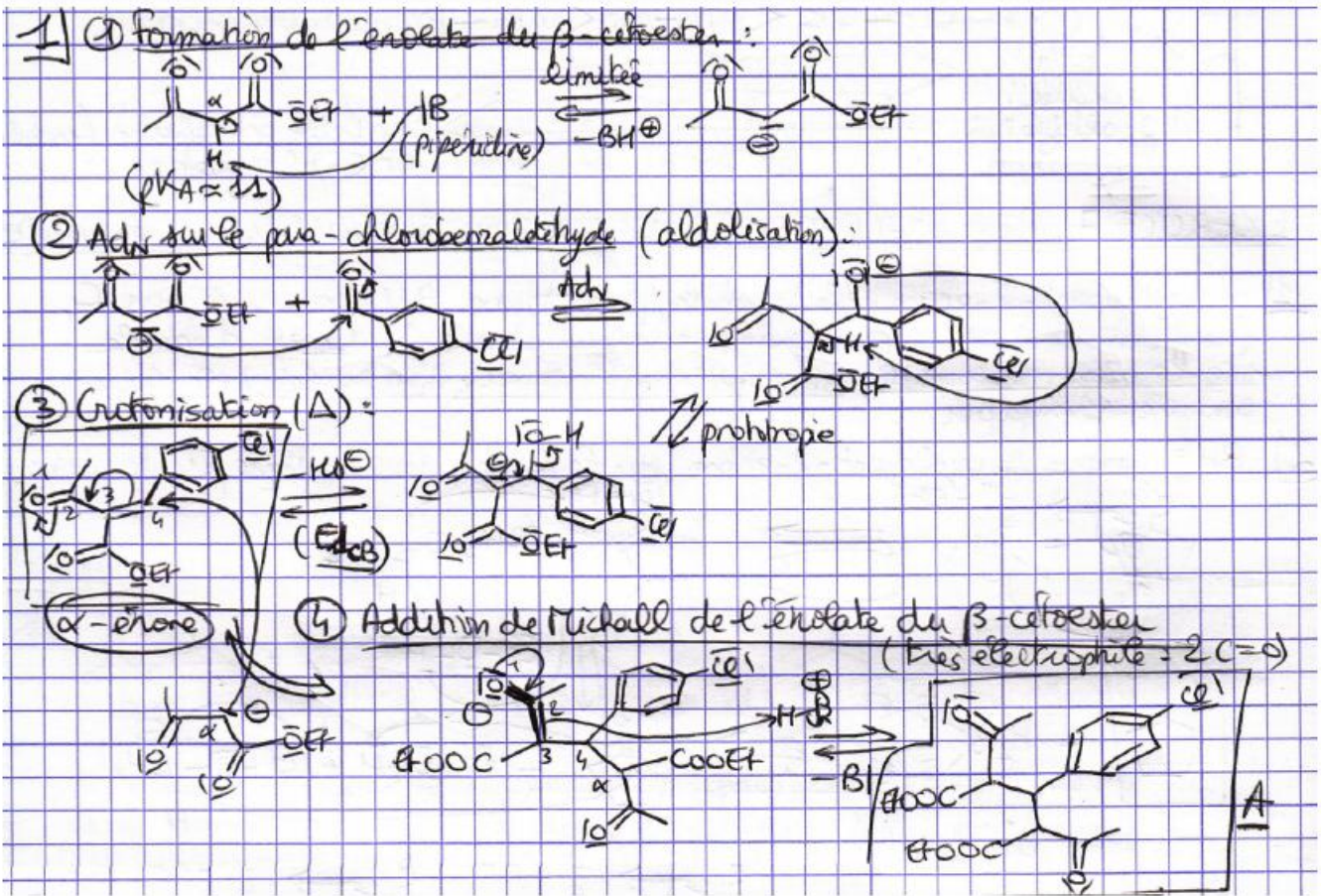


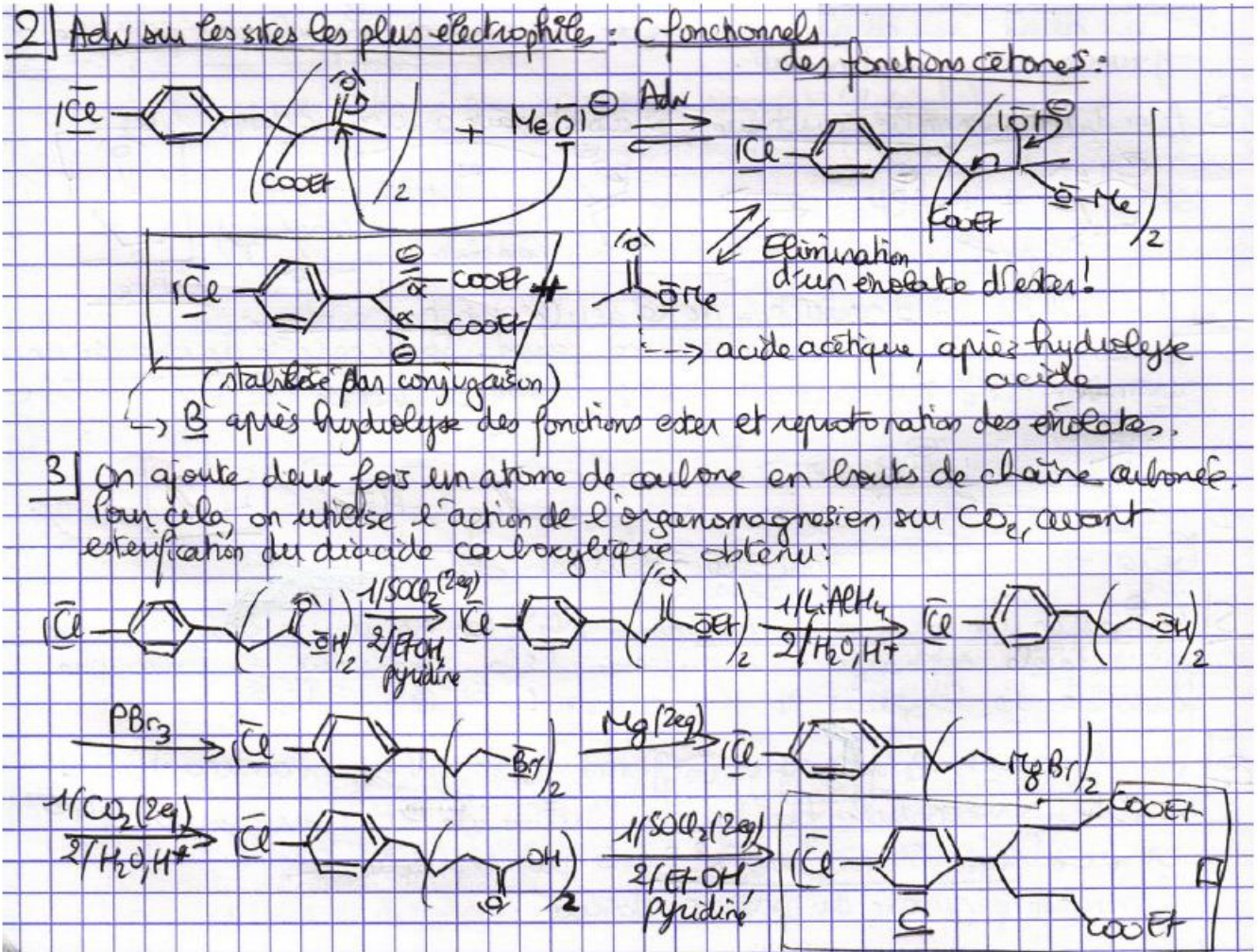
Cela expliquerait donc le résultat observé.

5) Li<sup>+</sup> est un ion plus polarisant que Na<sup>+</sup> car son rayon cationique est plus faible à charge identique. Cela explique la formation favorable de l'adduit de Lewis avec Li<sup>+</sup> et non Na<sup>+</sup>.

6) Pour l'adduit, le plus gros coefficient de la BV est maintenant sur C<sub>n=2</sub>. Sous contrôle frontalier, l'action de AlH<sub>4</sub><sup>-</sup> sur  $\text{C}=\text{O} \cdots \text{Li}^+$  est donc régiosélective sur C<sub>n=2</sub>, ce qui explique la formation principale du produit observé.

**EXERCICE 8 : REACTION DE KNEVENAGEL**

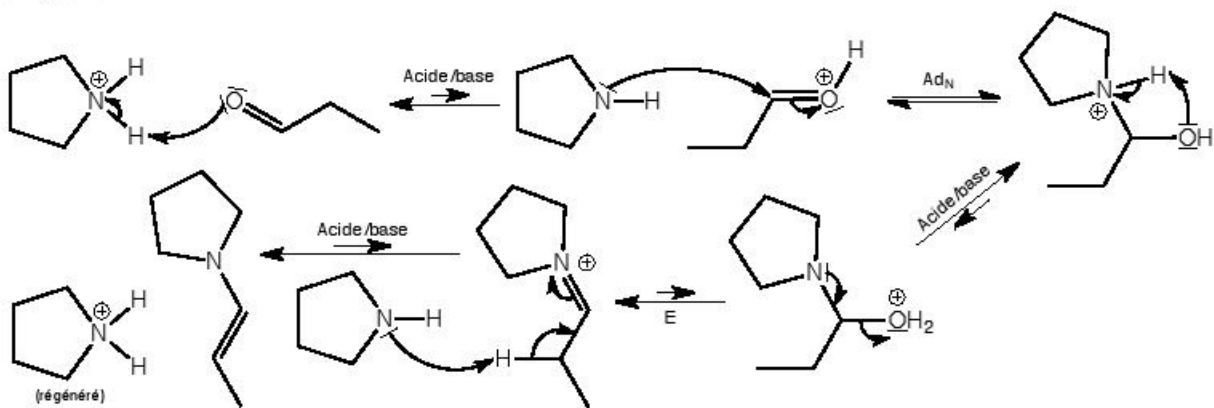




EXERCICE 9 : REACTION D'ALKYLATION DES ALDEHYDES

1/ La réaction observée avant même l'addition du bromométhane sur l'énolate est l'aldolisation du propanal sur lui-même. On obtient l'aldol **A**, le 3-hydroxy-2-méthylpentanal. De manière générale, l'alkylation des aldéhydes pose des problèmes de sélectivité car en milieu basique, les aldéhydes se dimérisent très rapidement en aldol, contrairement aux cétones, même avec des précautions comme un excès de base forte et une addition lente de l'aldéhyde à la base.

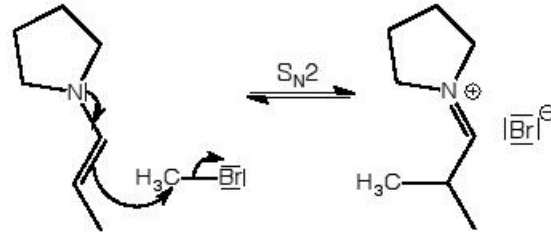
2/ En présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique, l'amine de départ est partiellement protonnée en ion ammonium, puis :



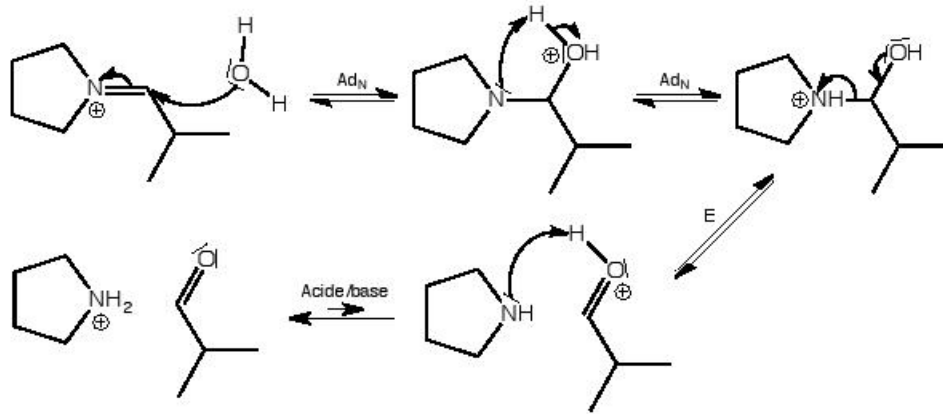
3/ L'énamine joue le rôle de nucléophile vis-à-vis de l'électrophile bromométhane. Sa HO (d'énergie plus basse que la BV) est l'OM  $\psi_1$ , qui est polarisée sur l'atome de carbone n°1, celui de la liaison double ne portant pas l'atome d'azote. C'est l'atome de carbone en  $\alpha$  ! On pouvait aussi prévoir la nucléophilie de cet atome de carbone dans le modèle de Lewis :



4/ Cette réaction est une  $S_N2$ . On obtient **B** :



5/



**SYNTHESE ORGANIQUE**

**EXERCICE 10 : SYNTHESE DU SPIROSANTALOL**

1/   
 Les images spéculaires ne sont pas superposables de sorte que la norbornanone est chirale

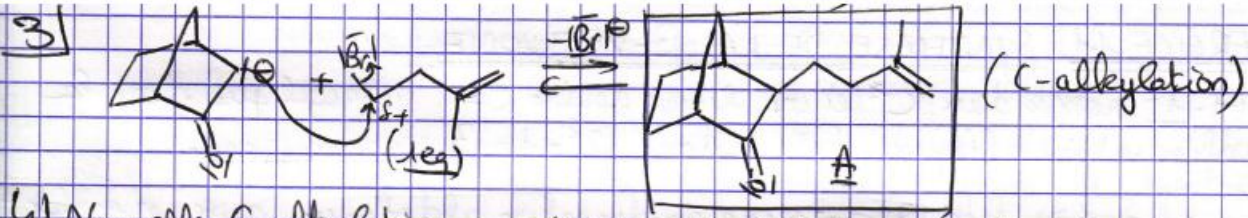
2/ a)  $\text{Li} + \text{NH}_3 \rightarrow [\text{Li}^{\oplus}, \text{NH}_2^{\ominus}] + \frac{1}{2} \text{H}_2(\text{g})$  : la base forte formée est l'ion amidiure  $\text{NH}_2^{\ominus}$

b) Il y a deux atomes de C en  $\alpha$  du carbone cétonique portant un ou 2H, donc 2 énolates possibles :

pas de conjugaison possible car le C en tête de fonction ne peut être plan (tensions de cycle excessives)

l'énolate formé

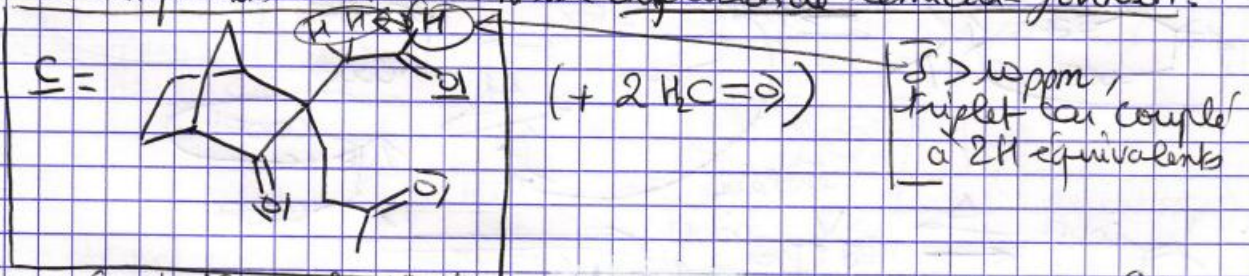




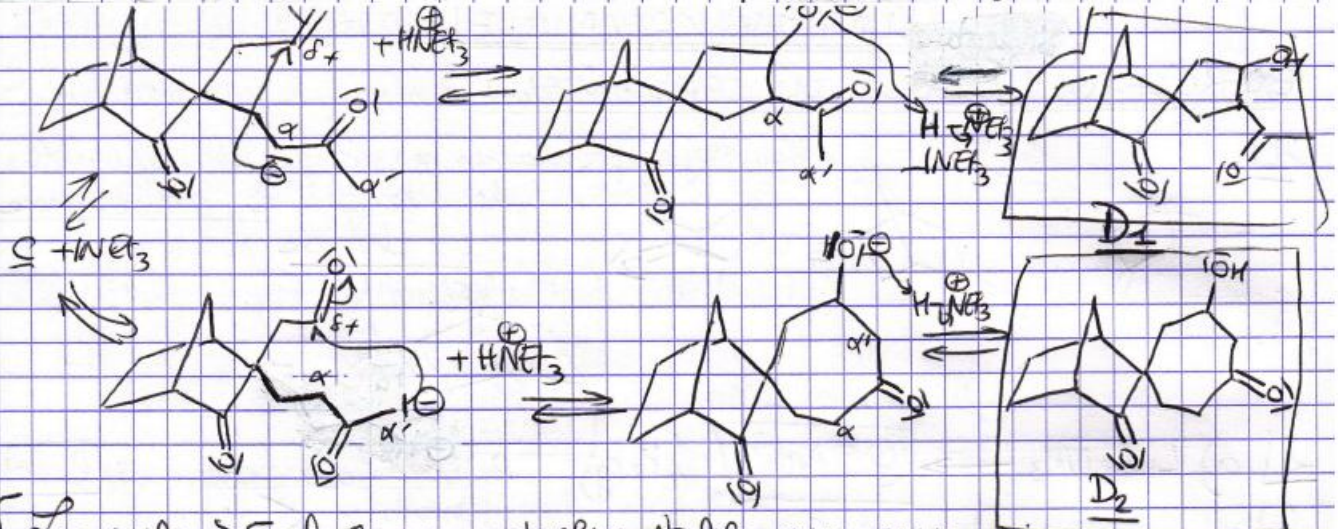
4) Nouvelle C-alkylation: 1/  $\text{LiNH}_2$  (formé par  $\text{Li} + \text{NH}_3(\text{g})$  bulle),  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78^\circ\text{C}$   
 A  $\xrightarrow{2/ \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Br}}$

5) Les deux C-alkylations mènent à un carbone en  $\alpha$  racémisé. Les deux stéréoisomères diffèrent donc par un seul  $\text{C}^*$  sur les trois  $\text{C}^*$  de B: diastéréoisomères.

6) Les deux fonctions alcéno subissent une oxydation de Lemieux-Johnson:

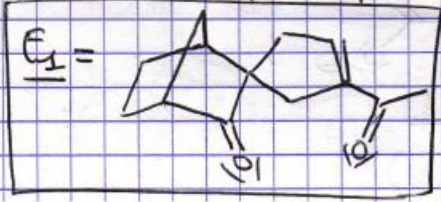


7a) Il s'agit d'une aldolisation intramoléculaire. Or, on a deux carbones en  $\alpha$  de la cétone, donc deux énolates qui peuvent se former par  $\text{A}_{\text{AL}}$  sur la fonction aldéhyde:



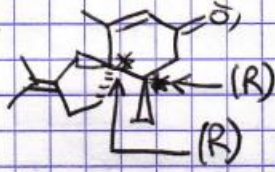
[Les cycles à 5 chaînons sont plus stables que ceux à 7 chaînons, ce qui explique que  $\underline{D}_1$  soit majoritaire]

7b)  $\underline{E}_1$  est le produit de crotonisation. Celle-ci est régiosélective en faveur de l' $\alpha$ -énone, composé au système  $\pi$  conjugué, donc plus stable:

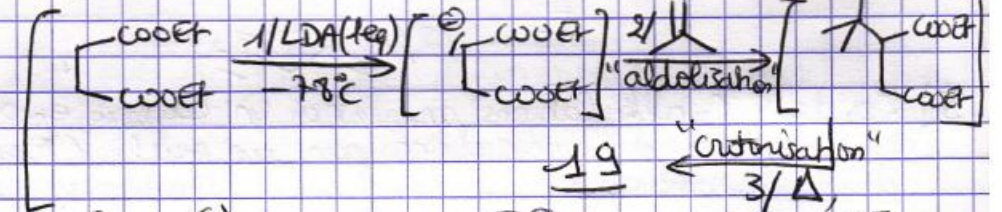


**EXERCICE 11 : SYNTHÈSE DE LA  $\beta$ -VETIVONE**

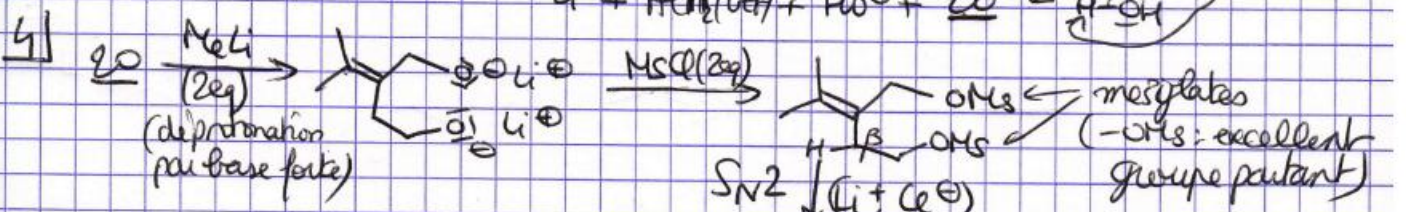
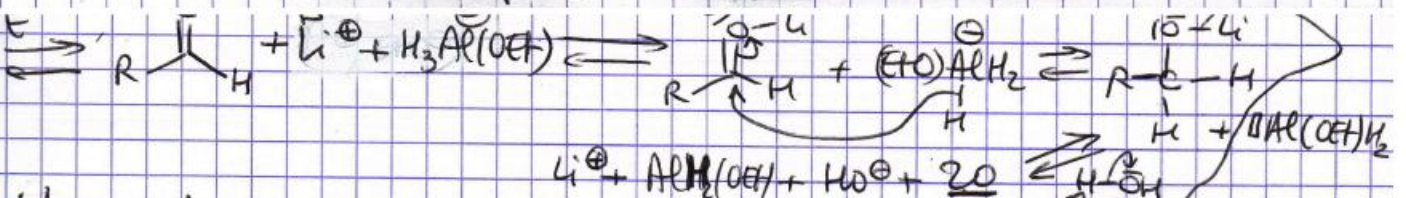
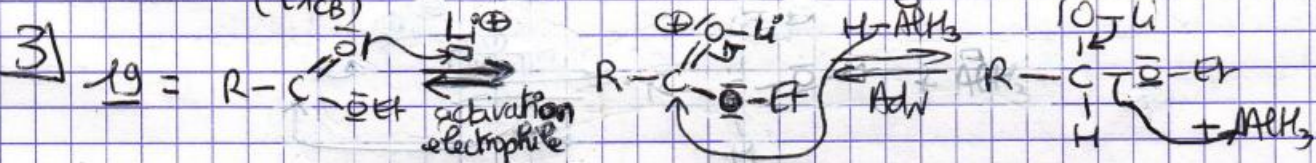
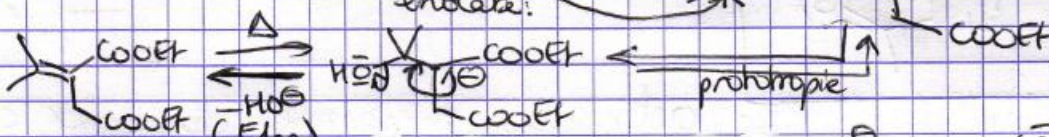
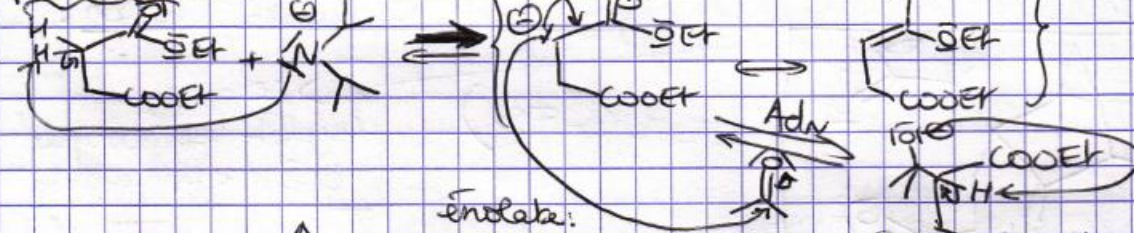
1) (1-17) possède deux C\* et une liaison double C=C intracyclique dont la configuration est bloquée. Elle a donc  $2^2 - 1 = 3$  stéréoisomères.



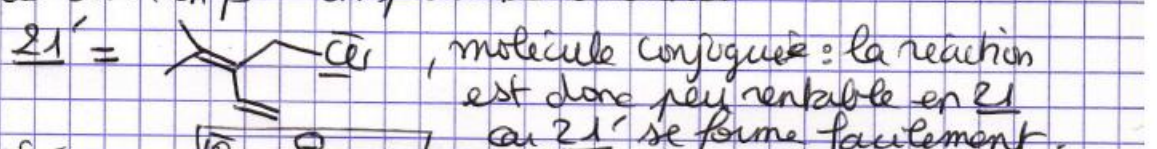
2) on a une condensation aldolique avec un énolate d'ester:



Mécanisme:

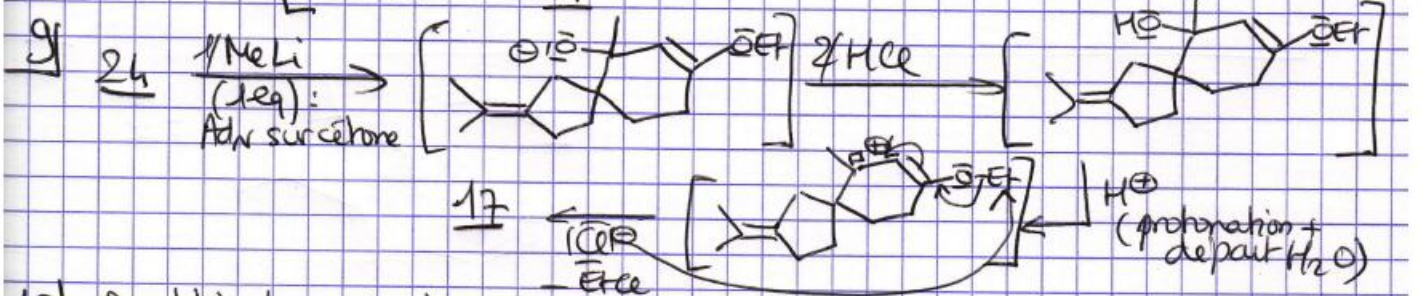
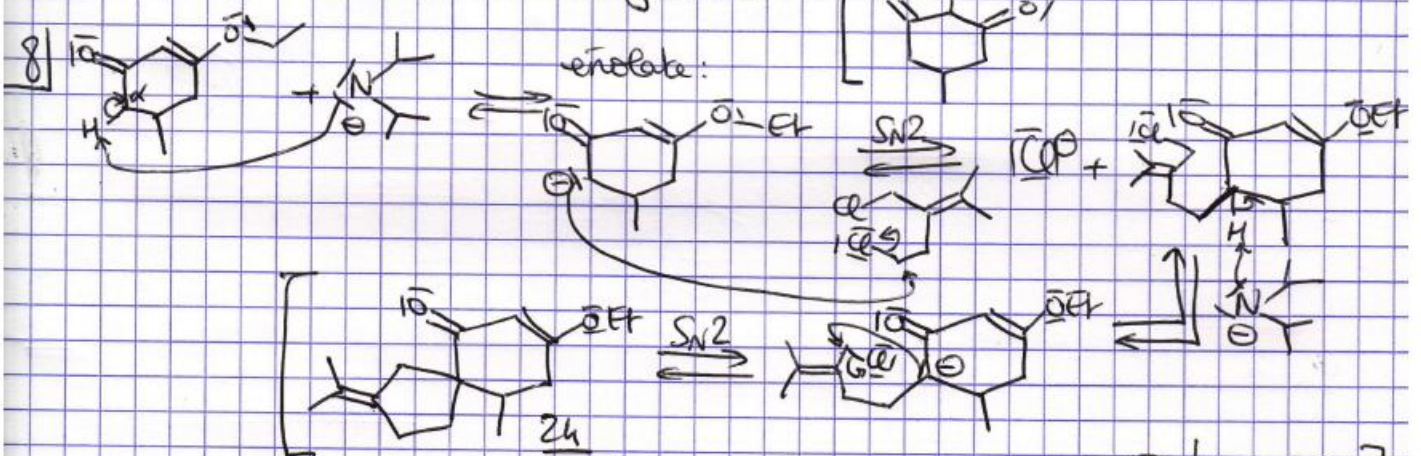


5) Les mésylates sont des espèces instables qui se décomposent par  $\beta$ -élimination. Un seul peut le faire, le second n'ayant pas de H en  $\beta$ . Un parasite est donc:



6) on forme l'énolate: en  $\alpha$  des deux groupements C=O. On eût pu employer  $KH$ ,  $LiNH_2$ ,  $LiCPh_3$

7]  $\text{Et-O}^{\oplus}\text{Et}$  est un composé électrophile mais encombré, qui réagira difficilement sur le C en  $\alpha$  des deux C=O, encombré, d'où la O-alkylation majoritaire; le sous-produit est issu de la C-alkylation:



10] On obtient a priori tous les stéréoisomères possibles : quatre! On peut isoler la (+) et (-) -véronine (énantiomères) par des techniques classiques (précipitation ou extraction sélective, recristallisation). Puis on sépare les deux énantiomères par dédoublement du mélange racémique.