

TD 04

Utilisation de nucléophiles carbanioniques pour la création de liaisons C—C

COMPETENCES	ENTRAINEMENT
Proposer une synthèse magnésienne d'un alcool ou d'un acide carboxylique (O41)	Exo 2
Ecrire la formule de la base conjuguée d'un composé carbonyle énolisable et justifier sa stabilité en invoquant la mésomérie (O42)	Exos 3, 6
Proposer ou justifier le choix d'une base permettant de déprotomer un composé carbonyle ou un composé analogue (O43)	Exos 3, 10, 11
Justifier la réactivité nucléophile ambidente de l'énolate dans le modèle de la mésomérie ou par l'analyse des orbitales frontalières (O44)	Exos 6, 11 et cours
Décrire les interactions entre orbitales frontalières des réactifs et interpréter la régiosélectivité de l'alkylation d'un énolate (O45)	Cours
Choisir dans le cadre d'une stratégie de synthèse les meilleures conditions de préparation d'un aldol issu d'une aldolisation croisée (O46)	Exos 4, 11
Justifier par la compétition avec l'aldolisation l'impossibilité d'alkyler un aldéhyde (O47)	Cours
Justifier la régiosélectivité de la crotonisation en présence d'une base (O48)	Exo 3
Décrire les interactions entre orbitales frontalières des réactifs et interpréter la régiosélectivité de la réaction de Michael (O49)	Exo 7, cours
Identifier dans une analyse rétrosynthétique les réactifs permettant de réaliser une addition de Michael sur une α -énone (O410)	Exos 4, 8
Représenter les énols isomères d'un composé énolisable. Identifier un énol et représenter le composé carbonyle dont il est issu (O411)	Exo 1

WARNING ! LES ERREURS LES PLUS CLASSIQUES...

- Le H acide d'un aldéhyde énolisable est le H porté par le carbone en α , et non celui porté par le carbone fonctionnel $-(C=O)-H$.

- Si la formule mésomère la plus représentative d'un énolate exhibe un atome d'oxygène chargé (-), dans les réactions des énolates au programme, ceux-ci jouent le rôle de nucléophile carboné. Dans les mécanismes d'**Ad_N d'énolates** (aldolisation, réaction de Michael) ou de **S_N d'énolates** (C-alkylation), il faut d'abord **tracer une flèche partant d'un doublet non liant de -O⁻ pour reformer la liaison double C=O, et utiliser le doublet liant C = C _{α} comme doublet nucléophile**. L'énoncé peut néanmoins guider vers l'utilisation du caractère nucléophile oxygéné.

- Il faut distinguer les **transformations où un énolate est généré en quantité catalytique pour réagir *in situ* avec le substrat** (utilisation d'une base faible ou modérément forte comme NEt₃, HO⁻ ou un ion alcoolate, de pK_A < 20 : dimérisation par aldolisation par exemple) des **transformations où l'énolate est obtenu quantitativement dans une première étape et utilisé comme réactif d'une seconde étape d'Ad_N ou de S_N** (utilisation de bases très fortes comme les hydrures, les amidures : aldolisation croisée dirigée par exemple).

- L'action d'un **composé organométallique** sur un dérivé carbonyle peut être multiple, selon l'encombrement stérique et les conditions expérimentales : il peut jouer le rôle de **nucléophile** ou de **base forte**.

QCM DE COURS

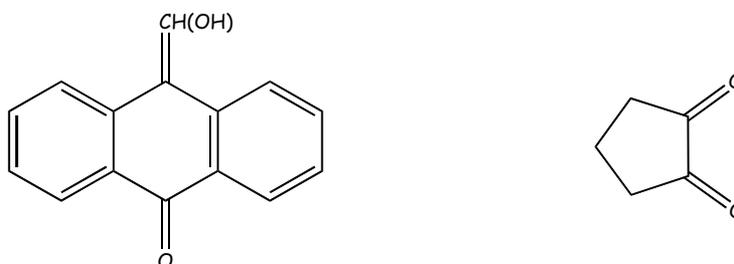
Les propositions suivantes sont-elles vraies ou fausses ? Le cas échéant, les corriger.

- 1/ On peut utiliser le bromure de méthylmagnésium comme base forte pour former quantitativement l'énolate de la propanone.
- 2/ On ne peut pas préparer efficacement le propanal par méthylation de l'éthanal.
- 3/ A basse température, l'action de l'hydrure de lithium sur la cyclohexanone suivie de l'ajout d'iodométhane conduit à un produit de C-alkylation.
- 4/ La réaction d'aldolisation est une réaction de substitution nucléophile d'un ion énolate sur un aldéhyde.
- 5/ La réaction de Michael est régiosélective, ce qui s'explique par contrôle cinétique de charge.
- 6/ L'action d'un organomagnésien sur un ester peut conduire à l'isolement d'une cétone à basse température.
- 7/ La réaction de crotonisation est régiosélective.

EXERCICES DE COMPETENCES

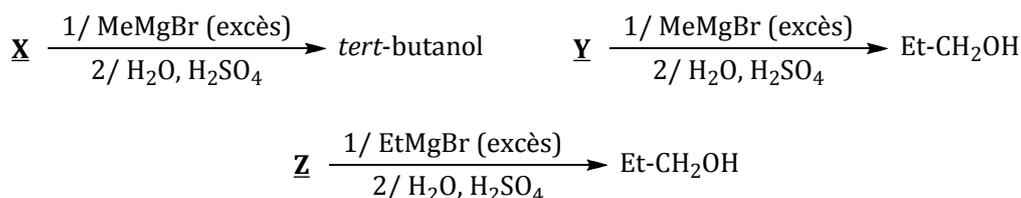
EXERCICE 1 (*): TAUTOMERIE CETO-ENOLIQUE

Ecrire les tautomères des molécules suivantes, et comparer leur stabilité relative avec la molécule dessinée :



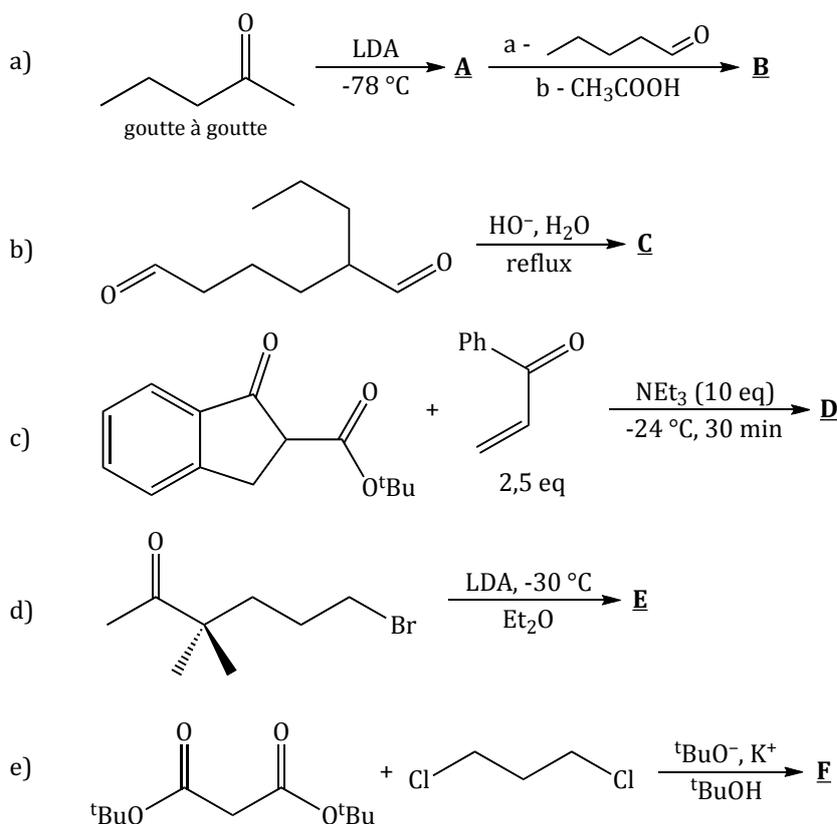
EXERCICE 2 (*): OBTENTION D'ALCOOLS PAR SYNTHÈSE MAGNÉSIEENNE

Identifier les composés organiques **X**, **Y** et **Z** dans les schémas réactionnels suivants (plusieurs solutions sont peut-être possibles) :



EXERCICE 3 (): SEQUENCES REACTIONNELLES SIMPLES**

1/ Nommer les réactions mises en œuvre et donner les produits successifs dans les séquences réactionnelles suivantes :



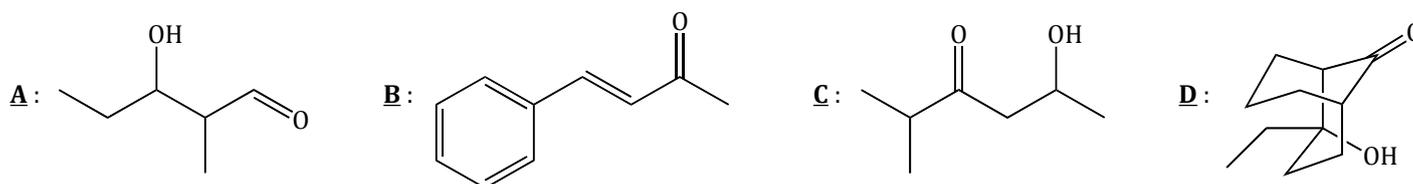
2/ Justifier le choix des bases employées pour les séquences réactionnelles a), c) et e).

3/ Donner les mécanismes des réactions a) (à partir de **A** seulement) et c).

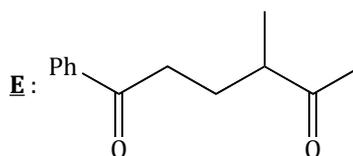
EXERCICE 4 (): RETROSYNTHÈSE**

Indiquer un schéma réactionnel conduisant aux composés suivants à partir de dérivés carbonylés :

1/ par aldolisation et réactions associées :



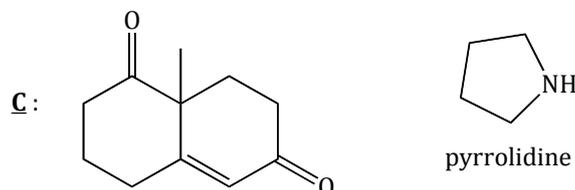
2/ par réaction de Michael :



EXERCICES DE REFLEXION

EXERCICE 5 (**): ANNELATION DE ROBINSON

Dans une première étape, la 2-méthylcyclohexane-1,3-dione, notée **A**, est soumise à l'action de la potasse dans l'éthanol, en présence de but-3-én-2-one, à froid. On isole le produit **B**, qui est ensuite traité par 10 équivalents de pyrrolidine (base faible) à 80 °C. On observe une réaction de cyclisation conduisant à **C** :



1/ Quel est la structure du produit **B**. Comment peut-on qualifier cette première transformation ? En donner le mécanisme.

2/ Quel est le rôle de la pyrrolidine ? Proposer une interprétation mécanistique pour la formation de **C** à chaud. Cette réaction est nommée annélation de Robinson.

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

L'alkylation de la pentane-2,4-dione par le 2-bromopropane dans la propanone, en présence de carbonate de potassium K_2CO_3 , conduit à deux régioisomères : **A** (30 %) et **B** (70 %). En RMN 1H , **A** et **B** présentent, entre autres, les signaux suivants :

- pour **A** : un doublet d'intégration 6H à 0,90 ppm et un singulet d'intégration 6H à 2,10 ppm ;
- pour **B** : un doublet d'intégration 6H à 1,28 ppm et deux singulets d'intégrations 3H chacun, à 2,02 ppm et 2,20 ppm.

1/ Justifier la stabilité particulière de l'énolate formé à partir de la pentane-2,4-dione. Est-il formé quantitativement dans les conditions de l'expérience ? On donne $pK_A(HCO_3^-/CO_3^{2-}) = 10$.

2/ Identifier les deux produits de cette réaction d'alkylation, **A** et **B**. Attribuer les signaux répertoriés en RMN 1H .

3/ Si la réaction est maintenant effectuée dans le *tert*-butanol, le produit très majoritaire d'alkylation est **A**. A quel type de solvant a-t-on ici affaire ? Interpréter ce résultat en termes d'interactions intermoléculaires de l'ion énolate avec le solvant.

4/ L'alkylation est enfin effectuée dans le 1,2-diméthoxyéthane, $MeO-CH_2-CH_2-OMe$, avec divers réactifs alkylants. Les proportions de **A** et de **B** sont données dans le tableau ci-dessous :

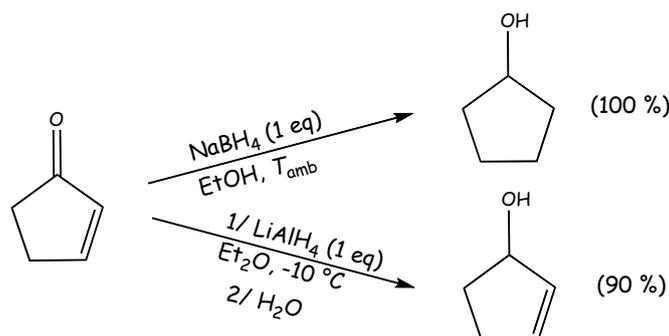
$iPr-X$	$iPr-OTs$	$iPr-Br$	$iPr-I$
% A	83	98	> 99
% B	17	2	< 1

Interpréter l'influence de la nature du groupement partant du réactif alkylant, sachant que les BV de ces réactifs ont l'ordre énergétique suivant :



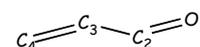
EXERCICE 7 (*) : REGIOSELECTIVITE DES ADDITIONS NUCLEOPHIQUES SUR LES α -ENONES**

La réduction des cétones peut être effectuée à l'aide de NaBH_4 et de LiAlH_4 . Dans le cas de la réduction d'une α -énone, ces deux réactifs exhibent une réactivité distincte, comme le montrent les résultats suivants :



On modélise la cyclopent-2-énone par le prop-2-énal, dont on redonne l'expression de la BV et les charges nettes atomiques :

Atomes	O ₁	C ₂	C ₃	C ₄
Coefficients de la BV	0,43	- 0,58	- 0,23	0,66
Charges nettes	- 0,57	+ 0,33	- 0,04	+ 0,22



1/ Déduire de ces données le site d'attaque d'un nucléophile sur la cyclopent-2-énone, sous contrôle frontalier.

2/ Montrer que les résultats expérimentaux s'accordent avec une réaction de la cyclopent-2-énone avec NaBH_4 sous contrôle frontalier. Proposer un mécanisme pour cette réduction.

3/ Quel serait le produit formé par action de LiAlH_4 sur la cyclopent-2-énone si l'on appliquait le même raisonnement qu'à la question précédente. On portera une attention particulière aux conditions expérimentales.

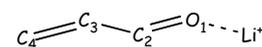
4/ Montrer que la réactivité de LiAlH_4 pourrait exclusivement s'interpréter sous contrôle de charge. Pourquoi est-il néanmoins peu raisonnable d'avancer cette hypothèse ?

En réalité, la réaction de la cyclopent-2-énone avec LiAlH_4 est principalement sous contrôle frontalier. En revanche, dans les conditions de réduction, les ions Li^+ forment un complexe acide-base de Lewis avec le substrat. Il faut donc raisonner sur les OF de ce complexe.

5/ En quoi les ions Li^+ complexent-ils mieux la cyclopent-2-énone que les ions Na^+ (réduction par NaBH_4) ?

Il faut donc raisonner sur les OF de ce complexe. On donne ci-dessous l'expression de la BV du propénal complexé à un ion Li^+ :

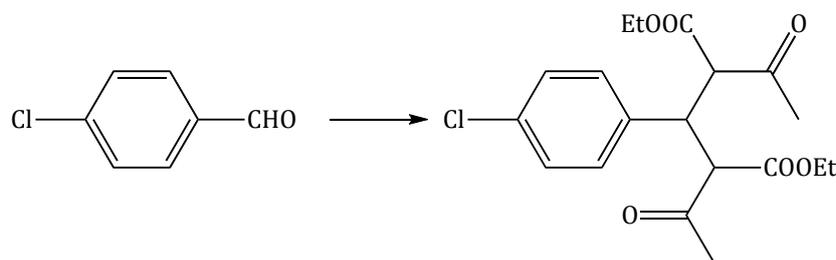
Atomes	O ₁	C ₂	C ₃	C ₄
Coefficients de la BV	0,44	- 0,64	- 0,21	0,60



6/ Montrer que les résultats expérimentaux sont cohérents avec cette interprétation sous contrôle frontalier.

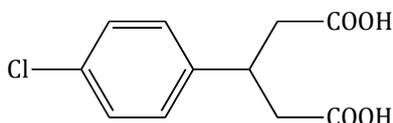
EXERCICE 8 (*) : REACTION DE KNÖVENAGEL**

1/ À une solution de 4-chlorobenzaldéhyde, on additionne deux équivalents de 3-oxobutanoate d'éthyle en présence d'une amine secondaire de $pK_A = 11.2$, la pipéridine. On obtient, après chauffage, le composé **A** suivant :



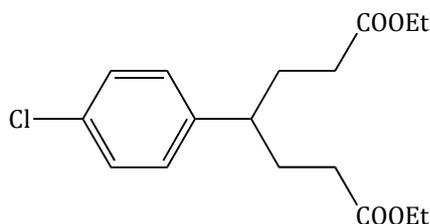
Identifier les différentes étapes mécanistiques impliquées dans cette transformation. Une étape fait intervenir une addition (1,4) sur une α -énone (addition de Michael).

2*/ On additionne à **A** dans le méthanol deux équivalents de méthanolate de sodium dans le méthanol. L'ion méthanolate joue ici le rôle de nucléophile. Après hydrolyse acide, on obtient **B** et de l'acide acétique comme sous-produit :



Proposer un mécanisme pour la formation du produit intermédiaire avant hydrolyse et obtention de **B**.

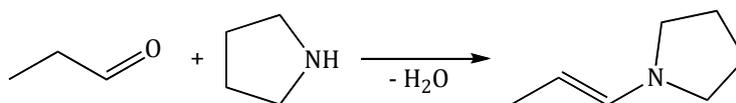
3/ Proposer une séquence réactionnelle pour passer de **B** à **C** :

**EXERCICE 9 (***) : REACTION D'ALKYLATION DES ALDEHYDES (D'APRES CENTRALE)**

On souhaite effectuer la méthylation du propanal en 2-méthylpropanal.

1/ On met en œuvre les conditions classiques de méthylation : le propanal est additionné à une solution de méthanolate de sodium à -30°C , puis du bromométhane est additionné au goutte à goutte. Malheureusement, on n'observe pas la formation de 2-méthylpropanal, mais on isole un composé **A** de formule brute $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$, formé même sans addition de bromométhane. Identifier ce composé et interpréter sa formation. En quoi l'alkylation directe des aldéhydes pose-t-elle problème par rapport à celle des cétones ?

2/ Le schéma réactionnel mis en œuvre pour obtenir le produit souhaité commence par l'étape suivante, menant à une énamine, en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique :



Proposer un schéma mécanistique expliquant la formation de cette énamine.

L'énamine est alors additionnée d'un équivalent de bromométhane. On obtient un composé ionique **B**, un bromure d'iminium, dont l'hydrolyse en milieu acide conduit au 2-méthylpropanal.

Afin de modéliser la réactivité de l'énamine, on se ramène à l'éthénamine $H_2C_{(1)}=C_{(2)}H(NH_2)$, dont on donne l'expression des orbitales frontalières, accompagnée de leurs énergies :

$$\psi_1 = 0,72 \cdot 2p_z(C_{(1)}) + 0,49 \cdot 2p_z(C_{(2)}) - 0,48 \cdot 2p_z(N) \quad E_1 = -8,83 \text{ eV}$$

$$\psi_2 = 0,65 \cdot 2p_z(C_{(1)}) - 0,73 \cdot 2p_z(C_{(2)}) + 0,22 \cdot 2p_z(N) \quad E_2 = +1,55 \text{ eV}$$

3/ L'énamine joue-t-elle le rôle de nucléophile ou d'électrophile dans sa réaction avec le bromométhane ? En déduire, sous contrôle orbitalaire, le site le plus réactif de l'énamine dans cette réaction. Comment peut-on en rendre compte avec une formule mésomère ?

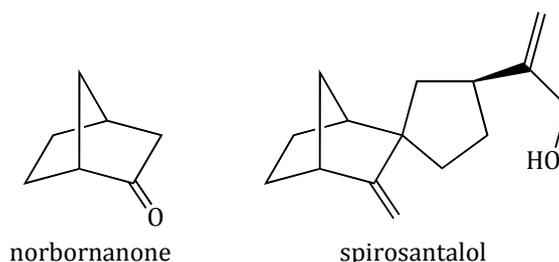
4/ Quelle est la nature de la réaction se déroulant avec le bromométhane ? Donner la structure du produit **B**.

5/ Proposer un mécanisme permettant d'expliquer l'hydrolyse de **B** en 2-méthylpropanal.

SYNTHESE ORGANIQUE

EXERCICE 10 (***) : SYNTHESE DU SPIROSANTALOL

Le spirosantalol est un composé odorant extrait du bois de santal. On peut mener sa synthèse à partir de la norbornanone :



1/ La norbornanone est-elle chirale ? Déterminer la configuration absolue de ses atomes de carbone asymétriques.

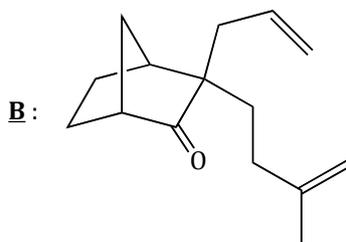
2/ De l'ammoniac est bullé dans l'éther diéthylique anhydre, puis un morceau de lithium est ajouté à cette solution, refroidie à -78°C . D'autre part, la norbornanone (0,8 équivalent par rapport au lithium) est dissoute dans l'éther diéthylique et également refroidie à -78°C . Cette dernière solution est ajoutée au goutte à goutte à la première via une seringue.

2.a/ Quelle est la base forte formée dans la première solution ?

2.a/ Montrer que deux sites de la norbornanone peuvent *a priori* réagir avec cette base forte. En réalité, la réaction est régiosélective. Préciser le produit de cette réaction et proposer une explication à cette régiosélectivité.

3/ Au brut réactionnel précédent, toujours à -78°C , un équivalent de 4-bromo-2-méthylbut-1-ène est additionné. Donner la structure du composé **A** que l'on peut isoler, ainsi que le mécanisme de sa formation.

4/ Préciser des conditions réactionnelles permettant d'obtenir **B** à partir de **A** :



5/ **B** est obtenu sous la forme de deux stéréoisomères. Donner la relation de stéréoisomérisie qui les unit.

6/ Le traitement de **B** par un excès de periodate de sodium NaIO_4 en présence de tétraoxyde d'osmium OsO_4 permet d'isoler un composé **C** présentant un triplet possédant un déplacement chimique supérieur à 10 ppm en RMN ^1H . Identifier **C** et expliquer les observations spectroscopiques, en nommant la transformation mise en œuvre.

7/ Traité à chaud ($80\text{ }^\circ\text{C}$) par la triéthylamine, **C** conduit à deux produits principaux de formule brute $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$, **D**₁ (majoritaire et comportant un cycle à 5 chaînons) et **D**₂ (minoritaire).

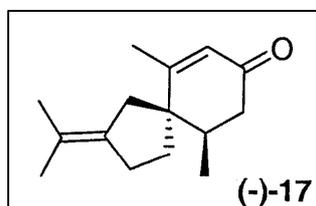
7.a/ Donner la structure de ces deux produits principaux issus d'une réaction intramoléculaire que l'on nommera.

7.b/ Si le chauffage est prolongé, **D**₁ peut se transformer en **E**₁. Identifier **E**₁ et expliquer la régiosélectivité de la réaction.

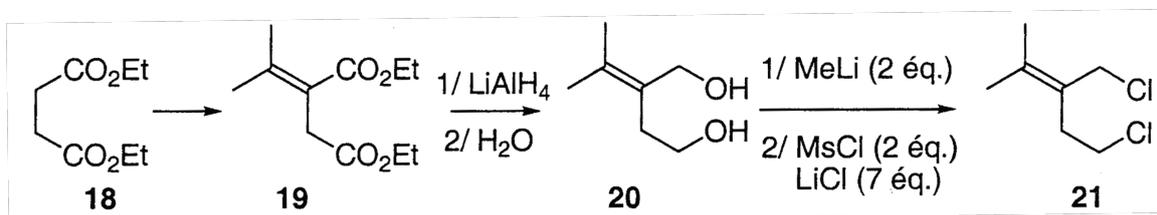
Le spirosantalol est obtenu à partir de **D**₁ en plusieurs étapes.

EXERCICE 11 (***) : SYNTHÈSE DE LA β -VÉTIVONE (ENS BCPST 2004)

La (-)- β -vétivone (-)-**17** est un constituant essentiel de l'huile de vétiver, très utilisée en parfumerie, qui se caractérise par un parfum boisé. On se propose ici d'étudier une des premières synthèses développées pour préparer ce composé :



1/ Combien de stéréoisomères ce composé présente-t-il ? Préciser la configuration des centres stéréogènes de la (-)- β -vétivone.

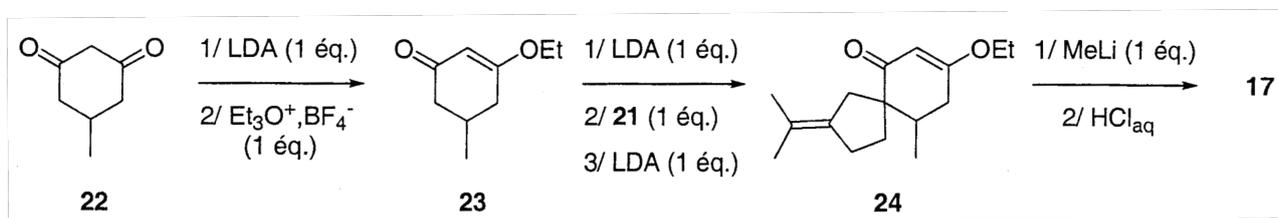


2/ Le succinate de diéthyle **18** est dans un premier temps converti en composé **19**. Par analogie avec une réaction connue, donner les réactifs nécessaires à cette transformation, et détailler son mécanisme.

3/ L'hydrure mixte de lithium et d'aluminium LiAlH_4 permet ensuite de passer au diol **20**. Proposer un mécanisme pour cette réduction.

4/ Le dichlorure **21** est ensuite obtenu par action du méthyllithium, puis du chlorure de méthanesulfonyle $\text{H}_3\text{C—SO}_2\text{—Cl}$ et de chlorure de lithium (réaction en un pot). Quels sont les produits intermédiaires mis en jeu ?

5/ Cette étape est en pratique assez délicate, et le produit **21** n'est obtenu qu'avec 35 % de rendement. Quelle réaction parasite peut-on envisager ?



6/ Identifier l'intermédiaire formé par action du LDA sur le dérivé **22**. Quelle autre base aurait-on pu employer ?

7/ Donner le mécanisme de formation du dérivé **23** à partir de cet intermédiaire. A quel(s) sous-produit(s) peut-on s'attendre ? Comment peut-on expliquer la formation majoritaire de **23** ?

8/ Le composé spiro **24** est ensuite obtenu en couplant **23** et **21**. Expliquer cette réaction.

9/ La synthèse de la β -vétivone **17** s'achève par action successive de méthyllithium et d'acide chlorhydrique. Donner la structure des intermédiaires réactionnels mis en jeu dans ces transformations, sachant qu'un des sous-produits est le chloroéthane.

10/ Combien de stéréoisomères obtient-on *a priori* à la fin de cette synthèse ? Expliquer brièvement comment il faudrait s'y prendre pour isoler la (-)- β -vétivone désirée.