

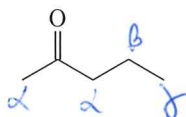
Chapitre 10

Réactivité nucléophile des énolates

I Formation des énolates

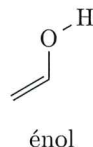
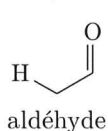
Un petit peu de nomenclature avant de commencer :

Pour une carbonyle, on nomme les carbones dans l'ordre alphabétique grec



I.1 L'énolate, un carbanion stabilisé

Un aldéhyde possédant un H sur le carbone α peut s'écrire comme un alcène et un alcool : un énol.



Ce H possède un pK_A aux alentours de 20, donc les énols sont facilement déprotonables par une base forte comme le LDA (lithium diisopropylamide) de pK_A d'environ 36.

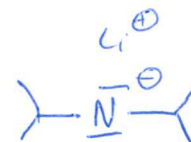
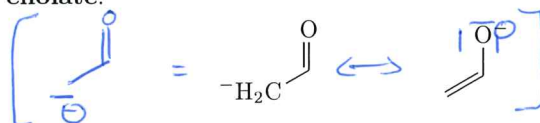


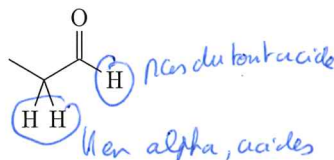
FIGURE 10.1 – Formule topologique du LDA

On obtient alors un **énolate**.



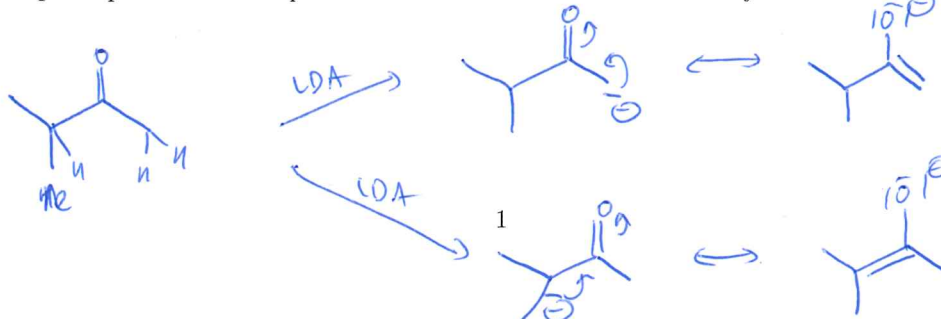
La forme de droite est la plus contributive : la charge négative est portée par l'atome le plus électronégatif (l'oxygène). Cependant la forme de gauche montre le caractère nucléophile de l'atome de carbone. Nous disposons donc bien formellement d'un carbanion, stabilisé par délocalisation électronique.

Attention : Pour les aldéhydes, ce n'est pas le proton de l'aldéhyde qui réagit, mais bien celui en α !



Application :

Quels composés peut-on obtenir par action d'une base forte sur le 3-méthylbutan-2-one ?



I.2 Tautomérie céto-énolique

Définition : Tautomères : Isomères se distinguant par la position d'un H et d'une double liaison.

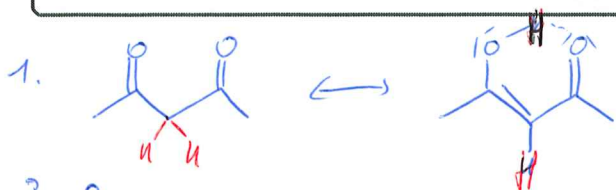
Équilibre carbonyle-énol	% d'énol
	$6 \times 10^{-7} \%$
	$6 \times 10^{-5} \%$
	9,1% conjugaison + angle $\oplus$ grand
	8,4% format° d'4 cycle
	100%.

La tautomérie céto-énolique c'est proche de Diels-Alder : les énols sont souvent moins stables, tout comme les diènes cis ; ils sont majoritaires quand c'est plus stable pour eux ...

α) **Détermination d'un pourcentage** On cherche à trouver le pourcentage d'énol de la 2,4-pentadione. Pour cela on possède le spectre RMN suivant :

- un singulet à 3.62 ppm d'intégration 7.4 ;
 - un singulet large à 5.61 ppm d'intégration 11.1 ;
1. Donner l'équilibre céto-énolique
 2. Attribuer les pics. Pourquoi un singulet est-il large ?
 3. En utilisant les valeurs des intégrations, déterminer le rapport des proportions de la forme énol sur la forme céto.
 4. En déduire la valeur de la constante de l'équilibre cétone $\rightleftharpoons$ énol.
 5. Pour quelle raison la forme énol est stable ?

Petits rappels sur le fait que l'on leur le plus souvent les intégrations "normalisées", mais que quand tu mesures l'intégration, bah t'as une valeur random.



2. $\delta \sim 5 \text{ ppm} \rightarrow$ souvent alcool $\rightarrow$ ici H : Singulet large car échange du H entre plusieurs groupes
- $\delta \sim 3,62 \rightarrow$ H

3. Proportion d'énol :
$$\frac{\frac{11,1}{1}}{\frac{11,1}{1} + \frac{7,4}{2}} = 75\% \rightarrow \text{revon de ma formule}$$

4. $K^0 = \frac{[\text{énol}]}{[\text{cétone}]} = 3 \left(= \frac{0,75}{0,25} \right)$ 5. — présence d'1 liaison H intramoléculaire
— alcène conjugué avec C=O.

I.3 Obtention d'un anion énolate

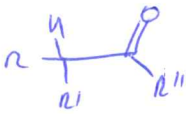
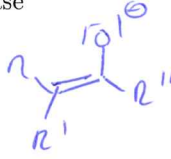
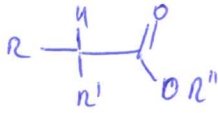
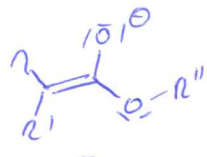
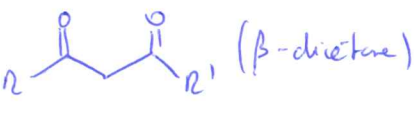
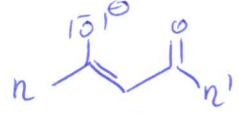
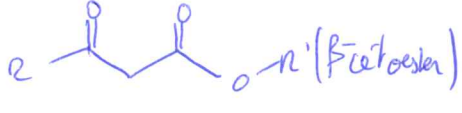
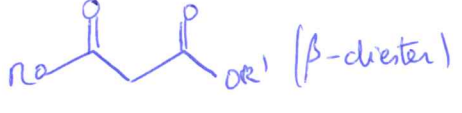
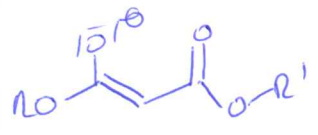
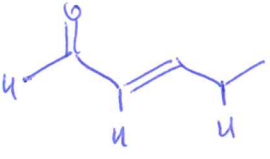
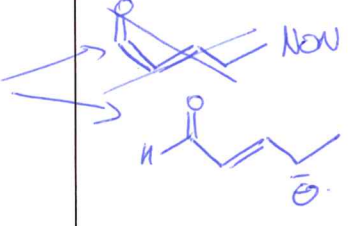
I.3.a Échelle de pK_A

On va ici s'intéresser à la base qu'il faut pour arracher ce H en α .

Règle (rappel) : Plus la base (ici l'énolate) est stabilisé, plus son pK_A est bas.

Les corollaires sont les suivants :

- Plus un acide est déstabilisé, plus le pK_A est bas. (ex : HCl)
- Plus un acide est stable, plus le pK_A est haut. (ex : CH_4 / CH_3^- : pK_A de 60)
- Plus une base est instable, plus le pK_A est haut. (ex : LDA)

Acide	Base	pK_A
 (cétone)		19-20
 (ester)		25. e^- ester " méso donneur.
 (β -dicétone)		≈ 9 stab par méso méme.
 (β -cétoester)		≈ 11
 (β -diester)		≈ 13 .
piège. 		≈ 20 Δ méso méme

I.3.b Cétone dissymétriques

Lorsque la cétone est dissymétrique, plusieurs énolates sont envisageables, et celui formé majoritairement dépend des conditions opératoires.

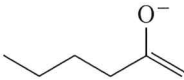
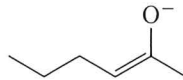
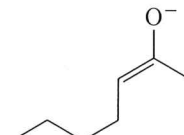
			
LDA, -78°C	100%	0%	0%
KH, 20°C	42%	46%	12%

TABLEAU 10.1 – Proportions des énolates de la hexan-2-one

Dans le cas du LDA à -78°C, l'énolate formé est celui pour lequel le proton arraché était le moins encombré. Pour la réaction à 20 °C, l'énolate majoritaire est le plus stable (plus substitué et E).

A -78°C le contrôle est cinétique, le produit formé est **l'énolate cinétique**. A 20°C, il s'agit de **l'énolate thermodynamique**.

Remarque : La température de -78°C correspond expérimentalement à un mélange carboglace acétone en équilibre solide/liquide.

I.3.c Conditions

α) **Tous les cas :** Il faut que :

- La base soit peu nucléophile (donc encombrée) ;
- On ait un solvant aprotique ;
- On ait un petit contre-ion (ex : lithium).

Pour le choix de la base, il est crucial que celle-ci ne soit pas nucléophile, sinon cela peut modifier des fonctions.

Exemple : Saponification des esters ou transesterification des esters. (sera vu au chapitre suivant)

β) **Contrôle cinétique**

- Excès de base (forte), comme le LDA
 - Température basse
- On arrache alors le H du carbone le moins encombré / le plus accessible.

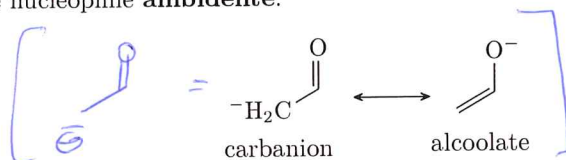
γ) **Contrôle thermodynamique**

- Quantité catalytique de base faible, comme HO^- , EtO^- (EtONa)
 - Température ambiante
- On arrache le H menant à l'énolate le plus stable.

II Alkylation des énolates

II.1 Réactivité ambidente des énolates

Deux atomes sont potentiellement nucléophile dans un énolate : le carbone en α et l'oxygène : l'énolate présente une réactivité nucléophile **ambidente**.



Nous devons donc savoir que atome va réagir avec un électrophile. Regardons la HO :

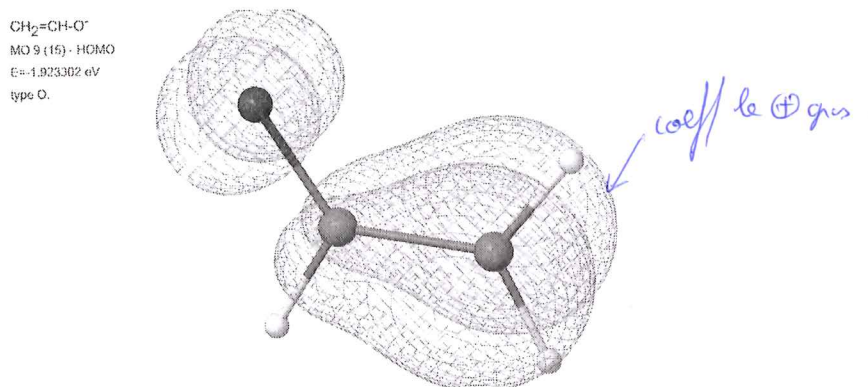


FIGURE 10.2 – HO d'un énolate, Source : Orbimol

On observe que le lobe le plus gros est celui du carbone en α , donc c'est celui-ci qui est nucléophile.

II.2 C-alkylation (cas le plus courant)

Bilan :

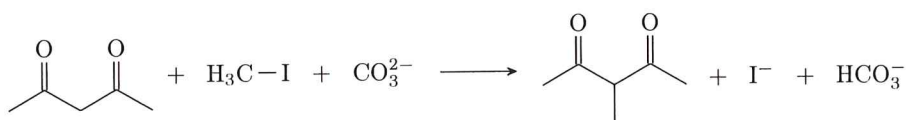
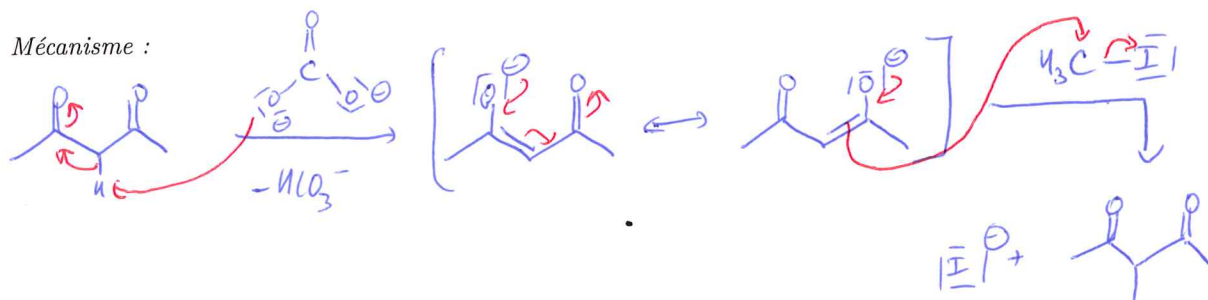


FIGURE 10.3 – C-Alkylation de la pentan-2,4-dione par l'iodure de méthyle

Mécanisme :



Cette réaction est appelée une **C-alkylation**, car on met une chaîne alkyle sur un carbone.

Idée essentielle : Les énolates peuvent effectuer des C-alkylation par réaction avec un halogénoalcane. Le mécanisme est de type $\text{S}_{\text{N}}2$.

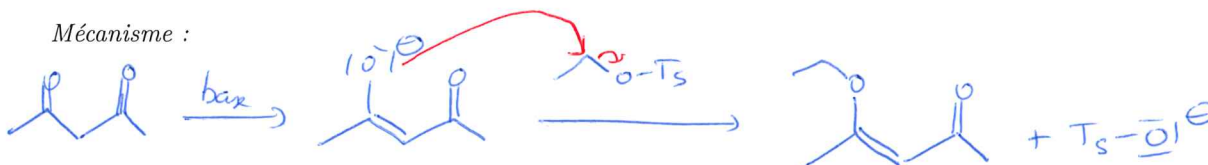
II.3 Compétition entre C- et O-alkylation

On observe parfois :



FIGURE 10.4 – O-Alkylation de la pentan-2,4-dione

Mécanisme :



α) **C-alkylation** : Lorsque la réaction est sous **contrôle frontalier** (cas le plus courant).

β) **O-alkylation** : Lorsque la réaction est sous **contrôle de charge**

Cette réaction n'est possible qu'en présence de HMPA (ou analogue) qui solvate l'ion Li^+ : l'ion lithium ne "cache" plus la charge négative de l'oxygène, donc le contrôle de charge devient prédominant.

Un autre cas classique d'O-alkylation est avec utilisation de dérivé silylés :

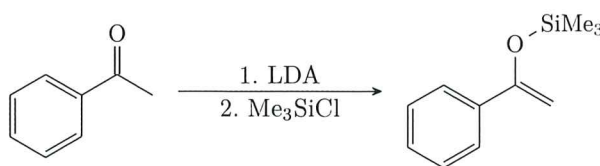


FIGURE 10.5 – Exemple de formation d'un éther d'énol silylé

Cette réaction conduit à la formation d'un **éther d'énol silylé**. Ces espèces sont des intermédiaires intéressants en synthèse organique, notamment pour contrôler la régiosélectivité d'alkylation des énolates : ils piègent l'énolate cinétique, ce qui empêche sa transformation en énolate thermodynamique.

II.4 Petit aparté sur la chimie du silicium

II.4.a Analyse des propriétés

- Sa configuration électronique est $[\text{Ne}]3s^23p^23d^0$: c'est ce $3d^0$ qui lui permet d'être hypervalent.
- Rayon de covalence : $1.17\text{\AA}$, en comparaison avec le carbone : $0.77\text{\AA}$
Le silicium va alors être beaucoup plus sensible à l'encombrement stérique.
- Liaison et affinité

Liaison	Si-C	Si-H	Si-O	Si-F
Énergie	320	300	530	810
	C-C	C-H	C-O	C-F
	335	415	340	450

TABEAU 10.2 – Énergies de liaison (kJ/mol)

On remarque que Si a une forte affinité pour O et F.

- Électronégativité : 1.8 pour Si, 2.1 pour H, 2.5 pour C.

- Effets orbitaire (HP) :
 - Effet α : stabilisation des carbanions en α du silicium
 - Effet β : stabilisation des carbocations en β du silicium

II.4.b Illustration des propriétés

α) **Affinité pour O et F** : Prenons l'exemple de la protection d'alcool par formation d'éther silylé.

Bilan :

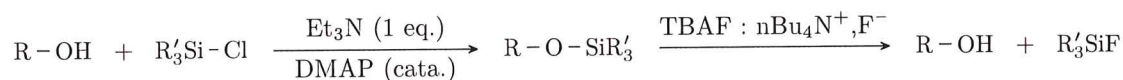
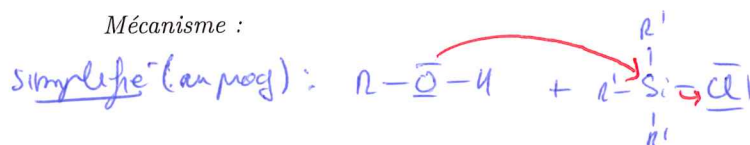


FIGURE 10.6 – Protection et déprotection d'un alcool avec un dérivé silylé

Mécanisme :



β) **Sensibilité à l'encombrement stérique**

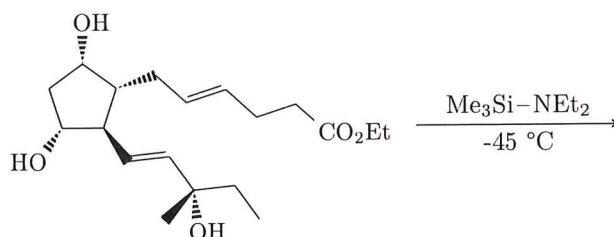


FIGURE 10.7

L'alcool le plus réactif est

II.5 Remarques

- cf exemple précédent*
- En ce qui concerne la régiosélectivité de la C-alkylation, c'est la même que la régiosélectivité de la formation des énolates.
 - Les aldéhydes sont de très bons électrophiles, ils sont adaptés pour réagir avec un énolate. Pour faire une C-alkylation, il faut donc les transformer en composés moins réactifs comme des énamines, des silyléthers d'énols ou des aza-énolates.

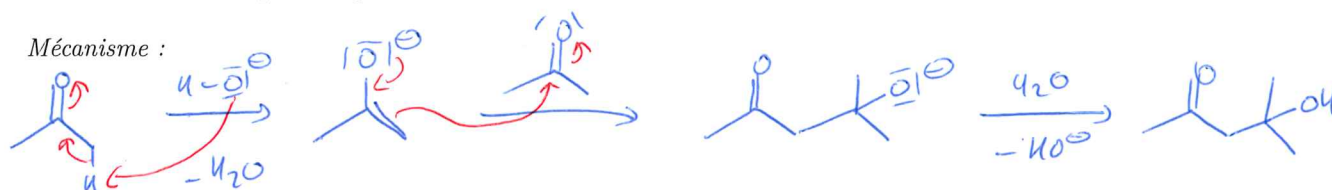
III Aldolisation - crotonisation

N.B. : Dans toute cette partie et celle d'après on ne s'intéressera pas à la stéréochimie des produits obtenus. C'est hors-programme et fait l'objet du chapitre 21.

III.1 Aldolisation en milieu basique

III.1.a Présentation et mécanisme

Considérons la propanone placée en milieu basique, par exemple de la soude. Il se forme une petite quantité d'énolate. Ce carbanion peut réagir sur une cétone : c'est l'**aldolisation**.



⚠ aux doubles flèches, c'est toute l'astuce du Soxhlet !

La base est régénérée, c'est un catalyseur. Le produit final est un **cétol** (cétone-alcool), la réaction est appelée **cétolisation**. Pour un aldéhyde, le produit est un **aldol** (aldéhyde-alcool), la réaction est alors appelée **aldolisation**.

Remarque : En pratique, le terme "aldolisation" est utilisé que le réactif soit un aldéhyde ou une cétone.

III.1.b Déplacement de l'équilibre

Les différentes étapes sont équilibrées et l'équilibre n'est pas en la faveur du kétol. Il faut utiliser une technique de déplacement d'équilibre, car il n'est pas possible d'ajouter un réactif en excès ou d'éliminer un produit.

L'astuce consiste à exploiter le fait que la réaction nécessite une catalyse. L'équilibre ne peut être atteint sans catalyseur : il suffit de séparer le catalyseur et le produit. Ceci est réalisé avec un **extracteur Soxhlet**.

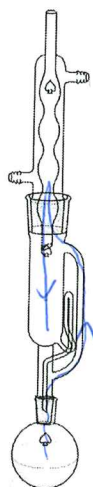


FIGURE 10.8 – Extracteur Soxhlet

Principe :

Le réactif s'évapore, monte et se refroidit au contact du réfrigérant.

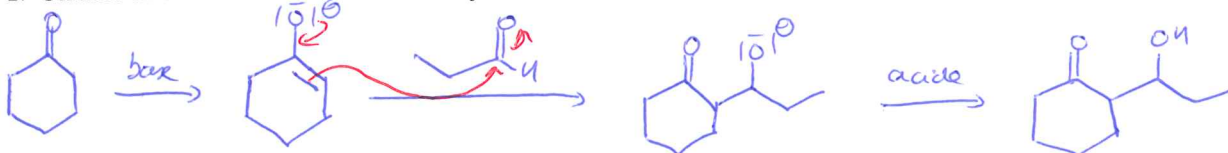
Il tombe alors dans la cartouche où l'on a placé de la baryte (hydratée) solide $\text{Ba}(\text{OH})_2$, une base très peu soluble dans une cétone. On forme l'énolate

Lorsque le niveau est suffisant, le liquide de la cartouche retombe dans le ballon, où seulement la cétone est présente. Le produit se forme alors.

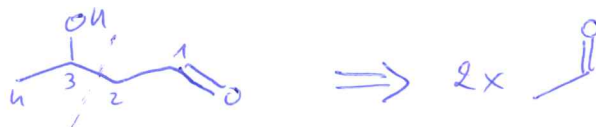
Le composé formé étant plus lourd, il est moins volatile, donc que de la cétone s'évapore pour faire ce cycle. On a bien au fur et à mesure accumulation du produit.

Applications :

1. On met en contact l'énolate issu de la cyclohexanone et du propanal. Quel est le produit de cette réaction ?



2. De quel composé vient l'aldol suivant : le 3-hydroxybutanal ?

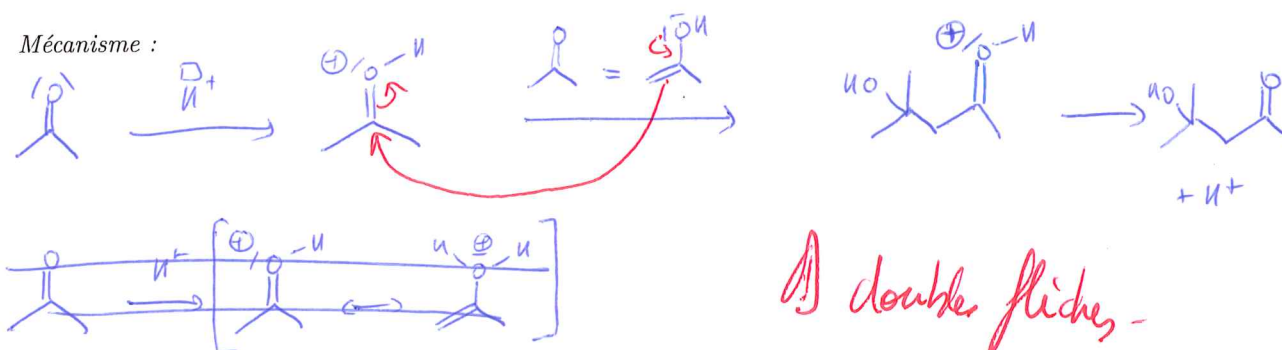


double flèches !

III.2 Aldolisation en milieu acide (HP)

Une aldolisation en milieu acide est aussi possible, mais cette technique est très peu utilisée en réalité car le processus est plus lent qu'en milieu basique.

Mécanisme :



double flèches -

L'aldolisation peut également se faire dans le sens inverse, on parle de rétro-aldolisation. Cette réaction est une étape essentielle de la dégradation du glucose dans les cellules (voie métabolique de la glycolyse).

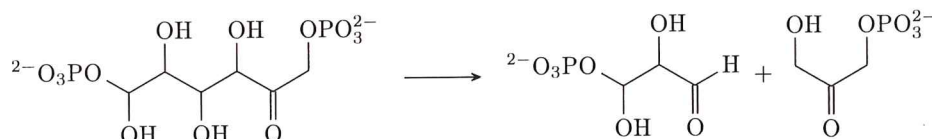
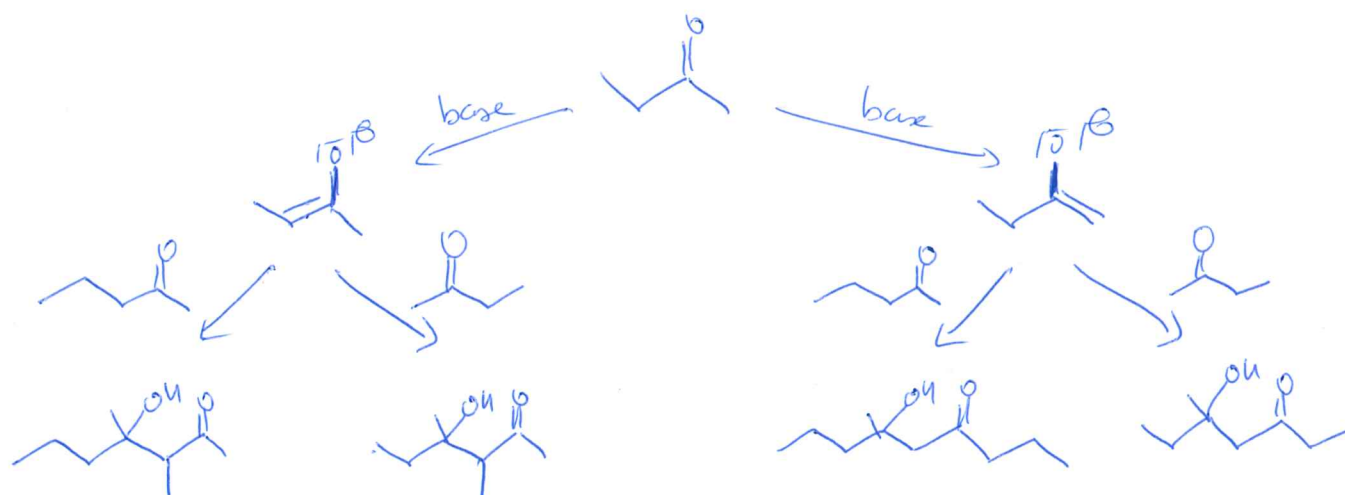
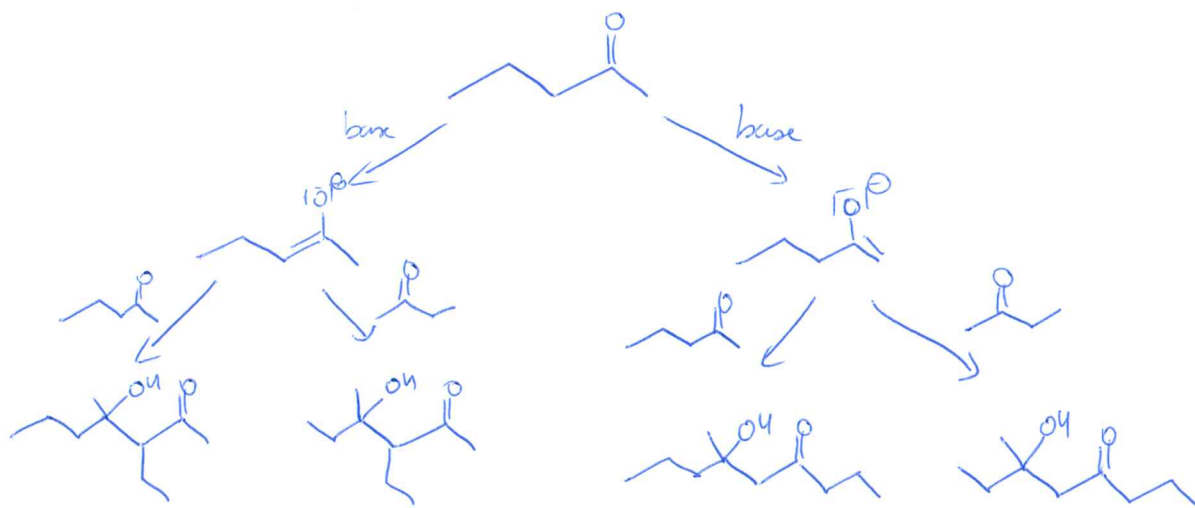


FIGURE 10.9 – Réaction de rétro-aldolisation du fructose-1,6-diphosphate

III.3 Aldolisation non-dirigée

Mélangons maintenant de la butan-2-one, de la pentan-2-one et une quantité catalytique de base.



8 plds possibles.

L'aldolisation croisée conduit généralement à un mélange d'aldols, ce qui n'est donc pas une méthode de synthèse satisfaisante.

III.4 Aldolisation dirigée

Trois astuces pour "diriger" l'aldolisation, c'est-à-dire limiter le nombre de produits formés voire juste celui recherché.

- Utiliser des composés non-énolisables (= avec aucun H en α)
Ce composé sera souvent un aldéhyde, comme par exemple le benzaldéhyde : Ph-CHO.
- Ne former qu'un seul énolate : en utilisant par exemple une cétone symétrique.
- L'addition nucléophile peut se faire à un autre endroit que la formation de l'énolate.

III.5 Crotonisation

On observe parfois :

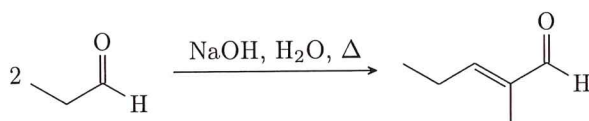
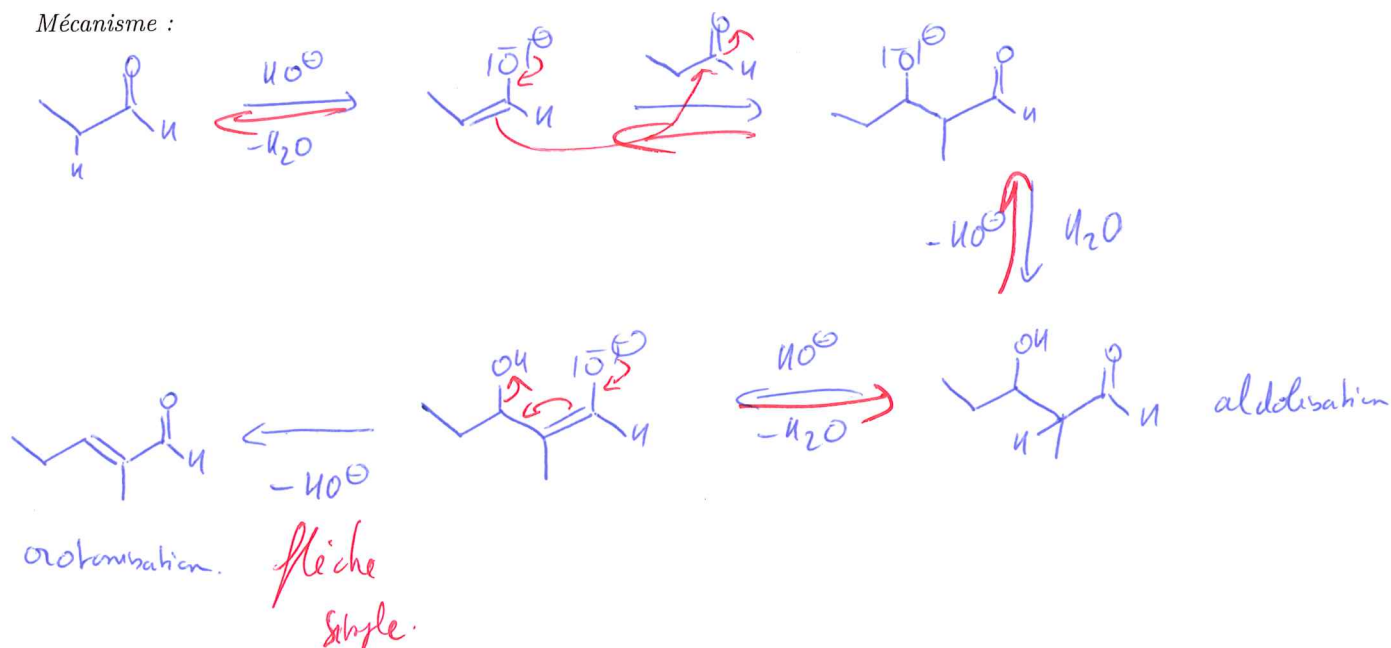


FIGURE 10.10 – Produit d'aldolisation de la propanone sous chauffage

Il apparaît que l'aldol s'est déshydraté pour former une α -**énone** (alcène-cétone), parfois appelée **croton**, ce qui vaut à cette réaction le nom de **crotonisation**.

Mécanisme :



Attention !! Le départ de l'ion hydroxyde est rendu possible par la formation d'un système conjugué et un chauffage intense !! Il ne faut pas faire partir des ions hydroxydes sous n'importe quelles conditions !!

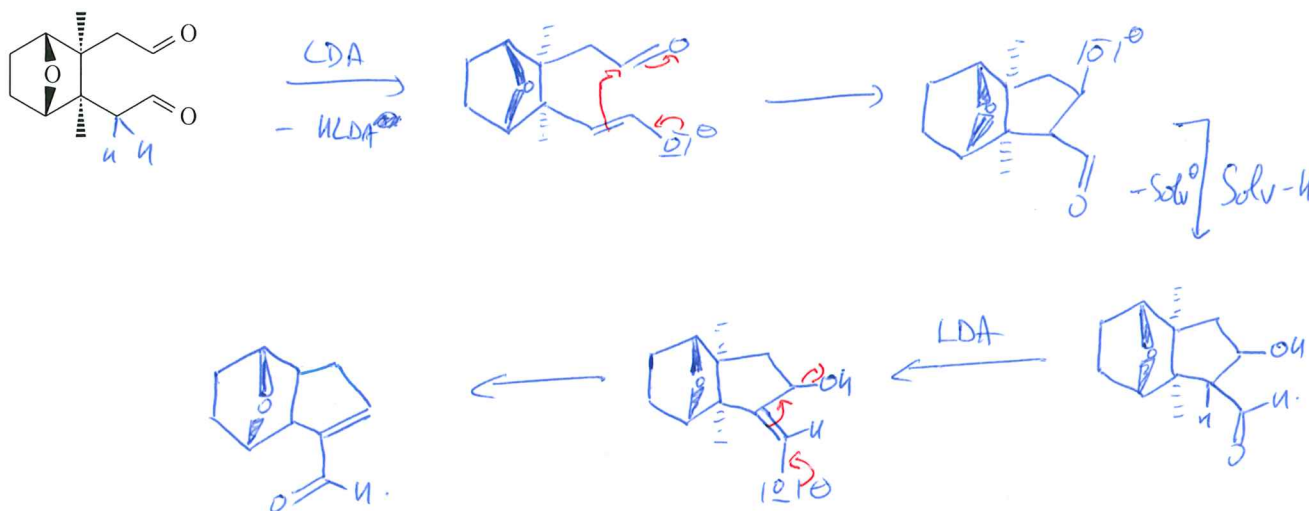
L'ion hydroxyde est encore une fois un catalyseur. Le mécanisme de la crotonisation est d'un type nouveau, appelé $E1_{cb}$. En effet, c'est la base conjuguée (conjugate base) qui subit une élimination mononucléaire.

La crotonisation est régiosélective, l'alcène formé est forcément celui en α de la cétone.

L'ensemble { aldolisation + crotonisation } est appelé **condensation aldolique** et permet la formation d' α -étones.

Application :

Donner le produit formé à partir du réactif suivant, de LDA, d'un solvant protique Solv-H et de chauffage.



faire un exemple avec que LDA $\rightarrow$ reprotonat° impossible.

IV Réaction des α -étones

IV.1 Electrophilie des α -étones

Comme leur nom l'indique, les α -étones sont un assemblage d'un alcène et d'une cétone (ou un aldéhyde). Pour identifier les sites électrophiles de ce type de composés, on peut s'intéresser aux formes mésomères.



FIGURE 10.11 – Formes mésomères du prop-2-éanal

Les α -étones sont alors qualifiés de réactifs ambidentes, ils sont nucléophiles par le carbone 2 ou le carbone 4. Afin de départager, on va encore une fois se tourner vers les orbitales :

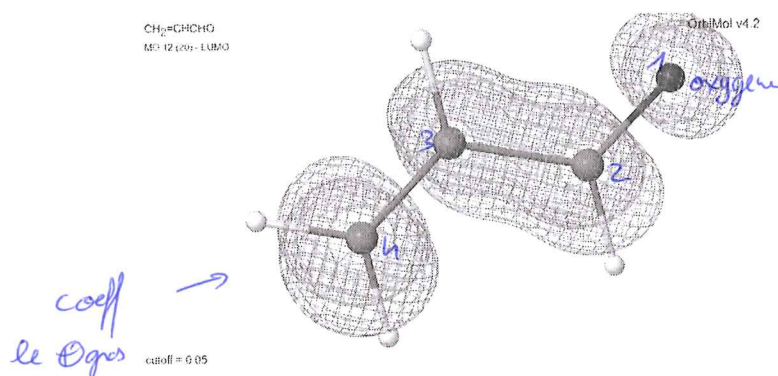


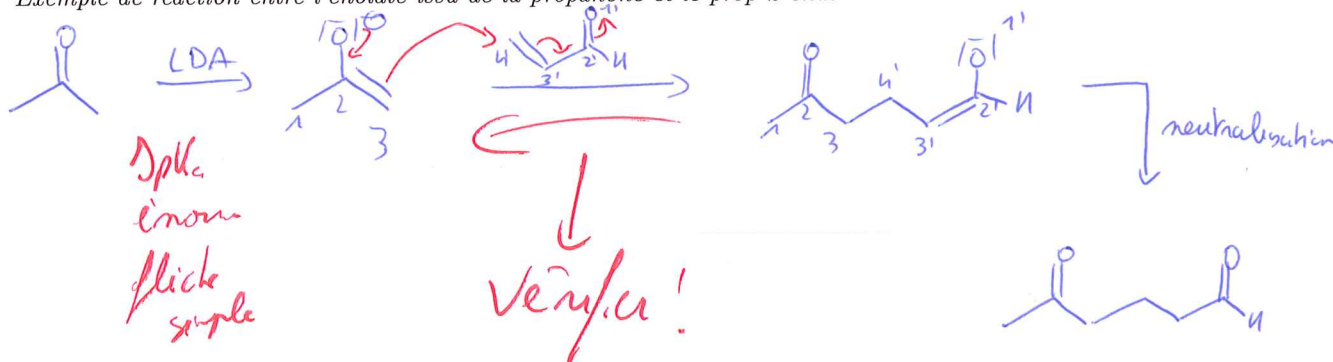
FIGURE 10.12 – BV du prop-2-énal, source : Orbimol

On observe que c'est le carbone 4 qui a le plus gros coefficient, donc c'est lui qui va réagir avec un nucléophile sous contrôle frontalier. On appelle alors des **additions 1-4**. Plus rarement, on verra le carbone 2 réagir (addition 1-2), c'est lorsque l'on est sous contrôle de charge.

IV.2 Addition nucléophile d'un énolate sur une α-énone

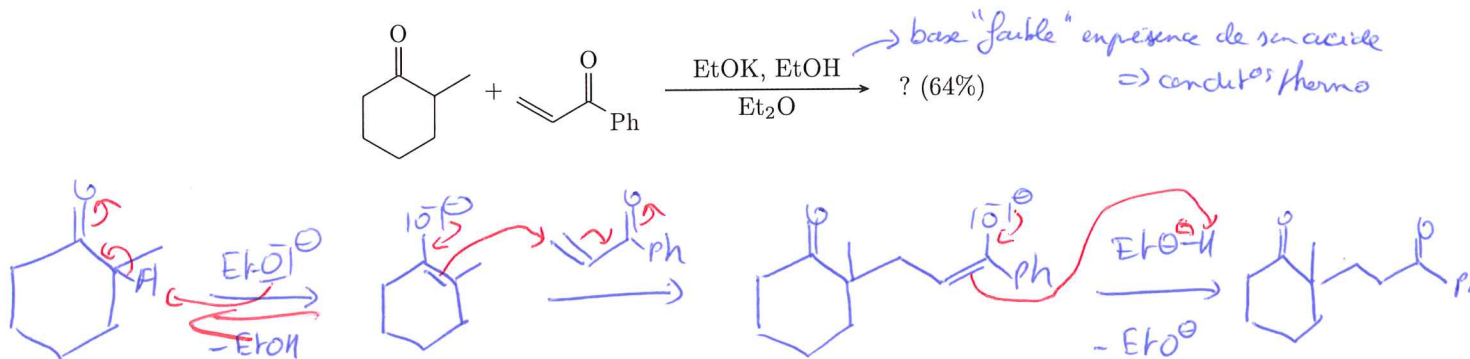
Un bon nucléophile est, comme nous l'avons mentionné en début de chapitre, un énolate. On peut alors faire réagir un énolate avec une α-énone : cette réaction est appelée **réaction de Michael**.

Exemple de réaction entre l'énolate issu de la propanone et le prop-2-énal



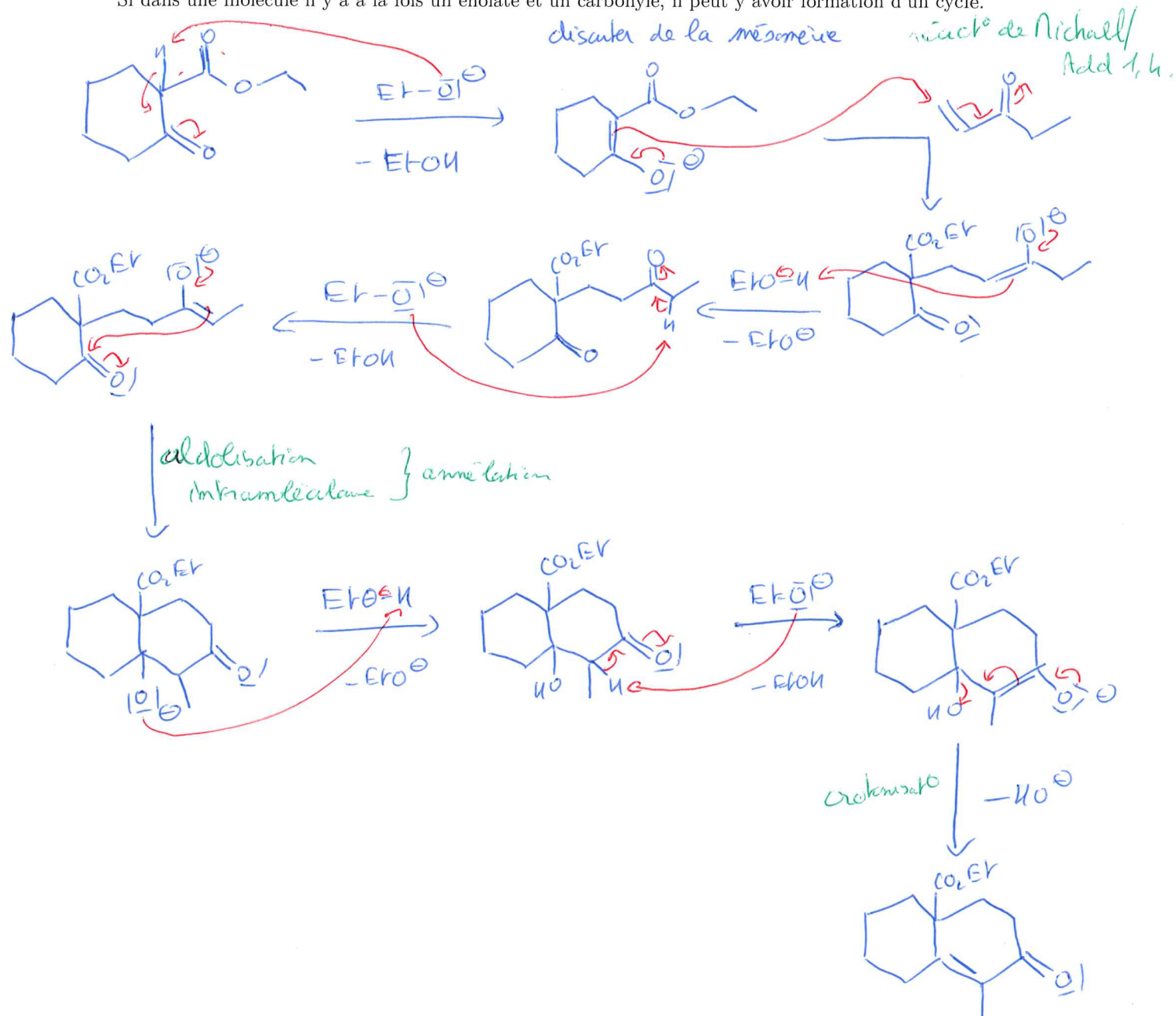
Application :

Donner le mécanisme et le produit de la réaction suivante.



IV.3 Annélation de Robinson

Si dans une molécule il y a à la fois un énolate et un carbonyle, il peut y avoir formation d'un cycle.



Rq: bcp d'échanges acide-base mais c'est nécessaire

