

Réactivité nucléophile des énolates

Programme chimie PC

<p>Réactivité nucléophile des énolates Équilibre de tautomérie céto-énolique. Acidité d'un aldéhyde ou d'une cétone. Généralisation à d'autres espèces énolisables.</p> <p>C-alkylation en position α d'un groupe carbonyle de cétone : mécanisme limite, régiosélectivité de l'alkylation des énolates.</p> <p>Aldolisation non dirigée : mécanisme en milieu basique aqueux ou alcoolique. Aldolisation croisée dirigée avec déprotonation totale préalable : mécanisme, intérêt synthétique.</p> <p>Crotonisation : déshydratation de l'aldol (cétol) en présence d'une base, mécanisme E1cb, régiosélectivité.</p> <p>Réaction de Michael sur une α-énone : mécanisme.</p>	<p>Représenter le(s) énol(s) isomère(s) d'une espèce énolisable. Identifier un énol et représenter l'aldéhyde ou la cétone dont il est l'isomère. Représenter la base conjuguée d'une espèce énolisable et justifier sa stabilité à l'aide du formalisme de la mésomérie. Proposer ou justifier le choix d'une base permettant de déprotoner une espèce énolisable, les valeurs des pK_a étant fournies.</p> <p>Justifier la réactivité nucléophile ambivalente de l'énolate dans le formalisme de la mésomérie ou par l'analyse de ses orbitales frontalières. Décrire les interactions entre orbitales frontalières des réactifs et interpréter la régiosélectivité de l'alkylation de l'énolate.</p> <p>Identifier dans une analyse rétrosynthétique les réactifs permettant d'obtenir un aldol, un cétol, un α-énal, une α-énone. Choisir dans le cadre d'une stratégie de synthèse les meilleures conditions expérimentales de préparation d'un aldol (d'un cétol) issu d'une aldolisation croisée. Justifier par la compétition avec l'aldolisation l'impossibilité d'alkyler un aldéhyde.</p> <p>Justifier la régiosélectivité de la crotonisation en présence d'une base.</p> <p>Décrire les interactions entre orbitales frontalières des réactifs et interpréter la régiosélectivité de la réaction de Michael. Identifier dans une analyse rétrosynthétique les réactifs permettant de réaliser une addition de Michael sur une α-énone.</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

I. **Présentation des dérivés carbonylés**

1. **Nomenclature**

Déf : Un **aldéhyde** est un composé présentant un groupe $-\text{CH}=\text{O}$.

Nomenclature :

Suffixe : alcanal

Préfixe : n-oxo

Ex :

Déf : Une **cétone** est un composé présentant une liaison $\text{C}=\text{O}$ avec le carbone lié à deux chaînes alkyles.

Nomenclature :

Suffixe : alcan-n-one

Préfixe : n-oxo

Ex :

2. Structure

La double liaison C=O résulte d'une liaison σ et d'une liaison π (par recouvrement latéral des deux OA $2p_z$ orthogonales au plan du groupe carbonyle).

Liaison C=O polarisée (par effet inductif et mésomère)

3. Spectroscopie

• Spectroscopie UV-visible

Les dérivés carbonyles présentent deux transitions caractéristiques : $n \rightarrow \pi^*$ à 280 nm
 $\pi \rightarrow \pi^*$ à 185 nm

• Spectroscopie I.R

La spectroscopie I.R. permet d'identifier facilement un dérivé carbonyle grâce à la bande intense associée à la vibration d'élongation C=O :

- $\sigma(C=O) = 1700 - 1720 \text{ cm}^{-1}$ pour les cétones
- $\sigma(C=O) = 1720 - 1740 \text{ cm}^{-1}$ pour les aldéhydes

Remarque : $\sigma(C=O)$ diminue si C=O est conjuguée car la double liaison C=O est affaiblie par conjugaison. cf loi de Hooke $\sigma = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$

• Spectroscopie R.M.N

Les aldéhydes sont décelés immédiatement par R.M.N en raison du très fort déblindage de l'hydrogène aldéhydique : $\delta(H-C=O) = 9 - 10 \text{ ppm}$

II. Réactivité en α du groupe carbonyle

1. Tautomérie céto-énolique

Déf : L'équilibre de **tautomérie céto-énolique** est l'équilibre entre un **dérivé carbonyle (forme céto)** et un isomère de constitution (**forme énol**) résultant de la migration d'un atome d'hydrogène et d'une double liaison.

Seuls les carbonyles porteurs d'un hydrogène en α de la liaison C=O peuvent subir cet équilibre : on dit qu'ils sont **énolisables**.

Exemples : carbonyles énolisables – non énolisables

En général, l'équilibre est très déplacé vers la forme céto.

Exemples :

Lorsque la forme énol présente une stabilité particulière, l'équilibre est déplacé en sa faveur.

Exemples :

Mécanisme : L'énolisation possède une cinétique très lente en absence de catalyseurs, en revanche l'équilibre est atteint rapidement en présence de quantités catalytiques d'acides ou de bases.

- Catalyse basique

- Catalyse acide

2. Formation de l'ion énolate

a. *Acidité de l'hydrogène en α du carbonyle*

L'ion énolate est un carbanion stabilisé par l'effet $-M$ du groupe $C=O$. Ainsi, le pK_A du couple (carbonyle/énolate) est relativement faible : $pK_A(\text{carbonyle/énolate}) \approx 20$

Rappel : $pK_A(RH/R^-) \approx 40 - 50$ (vu dans le cas des organomagnésiens mixtes pour justifier leur forte basicité)

b. *Formation de l'ion énolate*

Afin d'obtenir l'ion énolate de façon quantitative, il faut employer une base suffisamment forte ($pK_A \geq 20$) et peu nucléophile pour éviter la réaction sur le carbone fonctionnel.

- Utilisation de bases fortes peu encombrées comme les amidures

Exemple : LDA (diisopropylamidure de lithium) $pK_A \approx 35$

- Utilisation de bases fortes peu polarisables comme les hydrures alcalins

Exemple : NaH ou KH $pK_A \approx 35$

L'utilisation de ces bases nécessite l'emploi d'un solvant aprotique anhydre (THF, éther diéthylique...)

Remarque : Les bases de force moindre comme HO^- ou EtO^- peuvent cependant être utilisées mais la formation des anions énolates n'est pas quantitative ; l'anion énolate formé en très petite quantité est très réactif et peut ensuite procéder par déplacement d'équilibre. (cf aldolisation simple)

c. Régiosélectivité

Dans le cas d'une cétone dissymétrique, deux énolates isomère de position peuvent être obtenus. On peut orienter la régiosélectivité en utilisant le contrôle cinétique ou thermodynamique.

Exemple :

Dans les conditions de **contrôle cinétique** (temps court et température faible), l'emploi d'une **base forte encombrée** conduit à l'énolate issu de l'arrachement du proton sur le carbone α le moins encombré.

Dans les conditions de **contrôle thermodynamique** (temps long et température élevée), l'emploi d'une **base forte peu encombrée** conduit à l'énolate le plus stable (liaison C=C la plus substituée).

3. Généralisation à d'autres carbanions stabilisés

Lorsque l'atome d'hydrogène est porté par le carbone en α d'un ou plusieurs groupements électroattracteurs (effet $-I$ et/ou $-M$) il y a exaltation du caractère acide en raison de la stabilisation de la base conjuguée formée.

Fonction	amide	ester	nitrile	carbonyle	Chlorure d'acyle	nitroalcane
Forme acide						
pK_A	≈ 30	≈ 25	≈ 25	≈ 20	≈ 16	≈ 10

Exemple : nitrile+LDA et nitroalcane+KOH

Fonction	β -diester	β -cétoester	β -dicétone
Forme acide			
pK_A	≈ 16	≈ 11	≈ 9

Exemple : malonate d'éthyle+EtONa

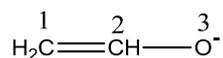
III. Réaction des énolates sur les halogénoalcane : C-alkylation

1. Nucléophilie de l'ion énolate

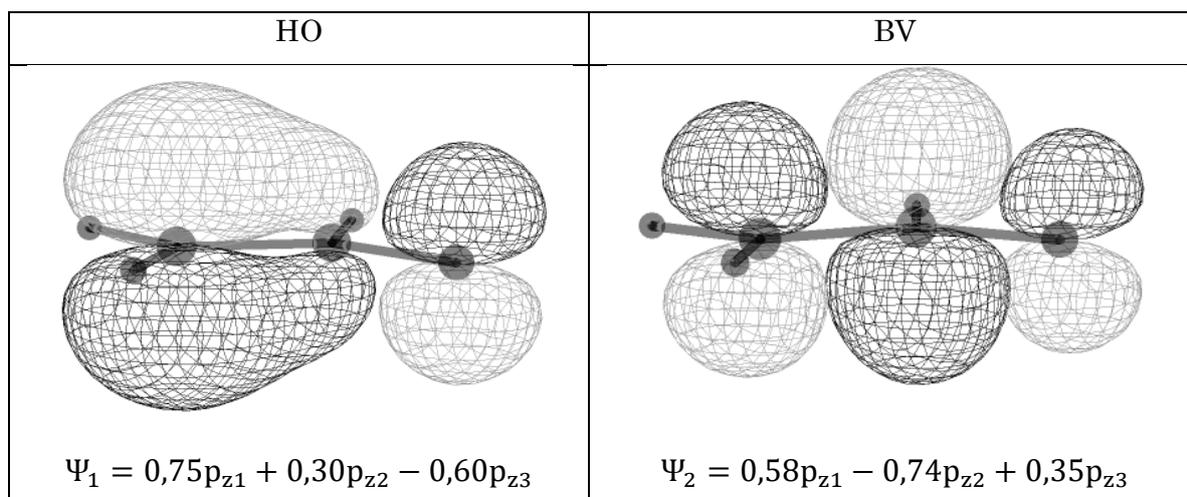
Ecriture des formules mésomères pour l'ion énolate :

Conclusion : L'ion énolate est un nucléophile ambident et possède deux sites nucléophile : le carbone α et l'oxygène.

Données pour l'ion éthénolate :



Courbes d'isodensités :



Charge portée par chaque atome

Atome	C ₁	C ₂	O ₃
Charge	-0,347 e	+ 0,096 e	- 0,749 e

Conclusion :

La réactivité nucléophile de l'ion énolate dépend donc de la nature du contrôle :

-

-

2. C-alkylation de cétones – bilan et mécanisme

C-alkylation

La C-alkylation d'un énolate issu d'une cétone est la réaction de substitution nucléophile d'un halogénoalcane via son carbone nucléophile en position α .

Exemple :

L'ion énolate est aussi une base forte, la C-alkylation est limitée aux halogénoalcanes RX primaire ou ne possédant pas d'hydrogène en β car sinon c'est la réaction concurrente d'élimination qui est observée.

Mécanisme :

Remarque : l'énolate possédant deux sites nucléophiles, la C-alkylation est en compétition avec la O-alkylation. La O-alkylation est peu observée dans le cas où la réaction est placée sous contrôle orbitalaire ; pour favoriser la C-alkylation, on choisit un cation fortement associé à l'oxygène et/ou un solvant protique qui solvatera fortement l'oxygène.

3. Régiosélectivité

Lorsque la cétone est dissymétrique, le traitement de cette cétone par une base forte peut former deux énolates isomères de position. Selon la nature du contrôle, il est possible de favoriser l'un ou l'autre des isomères de position.

Exemple :

IV. Réaction des énolates sur les dérivés carbonyles

1. Aldolisation non dirigée

Aldolisation simple : réaction d'un dérivé carbonyle énolisable sur lui-même conduisant à un β -hydroxyaldéhyde (aldol) ou à une β -hydroxycétone (cétol). Elle nécessite la présence d'ions hydroxydes HO^- qui jouent le rôle de catalyseur basique ($NaOH$ ou KOH).

Exemple :

Mécanisme :

La réaction d'aldolisation simple est équilibrée, elle est **sous contrôle thermodynamique** :

- Cas des **aldols** : équilibre en **faveur des produits**
- Cas des **cétols** : équilibre en **faveur des réactifs** (cétol formé encombré, forte contrainte stérique) ; il est possible de déplacer l'équilibre à l'aide d'un **appareil de Soxhlet** (cf Fiche TP).

Aldolisation croisée : met en jeu **deux dérivés carbonylés différents** de manière à obtenir un aldol (ou céto) dans les conditions opératoires de l'aldolisation simple (**catalyse basique par HO^-**). Cette méthode n'est **pas sélective** et conduit généralement à un **mélange de produits**.

Réaction utile dans le cas d'un aldéhyde non énolisable et une cétone : formation majoritaire du céto le plus stable (le moins encombré stériquement)

Exemple :

Remarque : pourquoi la C-alkylation n'est pas possible sur un énolate issu d'un aldéhyde ?

Lors de la tentative de C-alkylation d'un aldéhyde, la tendance est à la formation du produit d'aldolisation simple (avant même l'ajout de l'halogénoalcane)

La cétoalisation étant peu favorable, la réaction de C-alkylation d'une cétone conduit systématiquement au produit de C-alkylation.

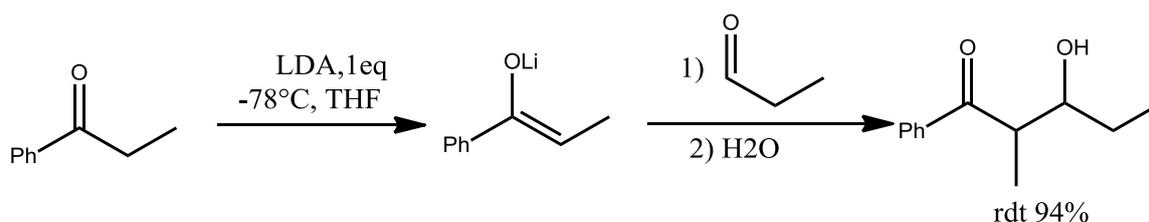
2. Aldolisation croisée dirigée

Aldolisation croisée dirigée :

L'aldolisation croisée dirigée est la synthèse d'un céto selon une séquence de trois étapes quantitatives effectuées sous **contrôle cinétique** :

1. **formation d'un énolate** par action d'une base forte (ex : LDA) **sur une cétone énolisable**
2. **addition nucléophile** de cet énolate sur un équivalent d'**aldéhyde**
ajout goutte à goutte de l'énolate pour éviter qu'il ne soit en excès et ne vienne déprotoner l'aldéhyde pour créer un autre énolate
3. **hydrolyse acide** (NH_4^+ , Cl^-)

Exemple :



3. Crotonisation

Crotonisation :

Déshydratation intramoléculaire des aldols et cétoles : à **chaud**, en présence d'une **base** ($NaOH$ ou KOH) ou d'un **acide** (H_2SO_4 ou H_3PO_4) comme **catalyseur**.

Exemple :

La réaction est sous **contrôle thermodynamique** : favorise la formation de l' **α -énone très stable** du fait de la conjugaison des liaisons $C=C$ et $C=O$

Mécanisme :

- En milieu basique

- En milieu acide

Régiosélectivité - Stéréosélectivité

Réaction sous contrôle thermodynamique : produit majoritaire = produit le plus stable (règle de Zaitsev)

- Liaison $C=C$ conjuguée à $C=O$
- Stéréochimie (E)

Exemple :

Condensation aldolique

La forte stabilité des α -énal (α -énone) a pour effet de déplacer l'équilibre de la réaction d'aldolisation (cétolesation) vers de le produit de crotonisation. A chaud, il est donc difficile de s'arrêter à l'aldol (cétole) sans former l' α -énal (α -énone). La séquence **aldolisation/crotonisation** s'appelle **condensation aldolique**.

Exemple :

4. Rétrosynthèses d'aldols, cétoal, α -éanal et α -énone

5. Généralisation à d'autres carbanions stabilisés

Tout carbanion stabilisé peut donner lieu à des réactions de type aldolisation ou condensation aldolique comme les énolates de nitroalcane ou de β -diester.

Exemple :

V. Réaction des énolates sur les α -étones

1. Réactivité électrophile

Les α -éanals (α -étones) sont des **électrophiles ambidentes** : ils possèdent deux sites électrophiles visualisables avec l'écriture des formules mésomères.

L'attaque d'un nucléophile peut se faire :

- sur le C_2 : addition nucléophile 1,2 (A_N 1,2), conduisant à un alcène alcool (alcool vinylique),
- sur le C_4 : addition nucléophile 1,4 (A_N 1,4), conduisant à un composé carbonyle substitué en β .

2. Réaction de Michael

Bilan : La réaction de Michael est l'addition nucléophile 1,4 d'un ion énolate (donneur de Michael) sur une α -énone (accepteur de Michael) conduisant à un composé dicarboxylé 1,5 selon le schéma réactionnel suivant :

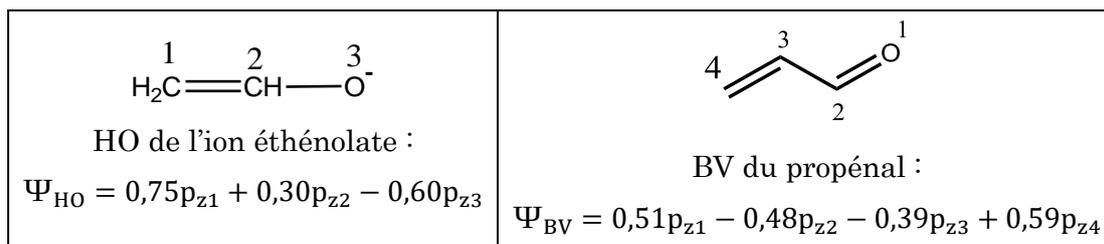
Exemple :

Mécanisme :

Régiosélectivité :

La réaction est sous contrôle cinétique orbitalaire. Lors de l'addition nucléophile, l'interaction prépondérante est celle entre la HO de l'énolate (nucléophile) et la BV de l' α -énone (électrophile).

Considérons l'exemple de l'éthénolate et du propenal :



D'après la règle du recouvrement maximal, la HO de l'éthénolate interagit par son carbone C_1 (plus gros coefficient dans la HO) et la BV du propenal interagit par son carbone C_4 (plus gros coefficient dans la BV).

3. Rétrosynthèses de dicétones 1,5

4. Généralisation

Tout carbanion stabilisé (donneur de Michael) peut donner lieu à des réactions de type Michael par réaction sur une liaison C=C rendue électrophile par la conjugaison avec un groupe mésomère attracteur (accepteur de Michael).

Exemple :