



## Partie 4. Création de liaisons CC

### 4.2. Réactivité nucléophile des énolates

#### *Objectifs du chapitre*

##### → Notions à connaître :

- Acidité d'un composé carbonylé.
  - Généralisation aux composés analogues (esters,  $\beta$ -dicétones,  $\beta$ -cétoesters).
  - Ordres de grandeur des pKa des couples correspondants.
- Alkylation en position alpha d'un groupe carbonyle de cétone : mécanisme limite, régiosélectivité de l'alkylation des énolates.
- Aldolisation : bilan, mécanisme en milieu basique.
- Crotonisation : déshydratation de l'aldol (cétol) en présence d'une base, mécanisme E1cb, régiosélectivité.

##### → Capacités exigibles :

- Écrire la formule de la base conjuguée d'un composé carbonylé énoisable et justifier sa stabilité à l'aide du formalisme de la mésomérie.
- Proposer ou justifier le choix d'une base permettant de déprotoner un composé carbonylé.
- Représenter le(s) énol(s) isomère(s) d'un composé énoisable.
- Identifier le groupe caractéristique « énol » et représenter le composé carbonylé dont il est l'isomère.
- Justifier l'existence de deux sites nucléophiles sur un 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.
- Choisir dans le cadre d'une stratégie de synthèse les meilleures conditions de préparation d'un aldol (cétol) issu d'une aldolisation (cétolisation) croisée.
- Justifier par la compétition avec l'aldolisation, l'impossibilité d'alkyler un aldéhyde.
- Justifier la régiosélectivité de la crotonisation en présence d'une base.

La création de liaisons C-C est une problématique centrale de la chimie organique. En effet, la synthèse de molécules d'intérêt passe par des assemblages successifs de petites molécules, le plus souvent issues de la pétrochimie.

La **création d'une liaison C-C** par un processus ionique, il est nécessaire de mettre en présence :

- Une molécule à atome de carbone électrophile :

Expl :

- Une molécule à atome de carbone nucléophile :

Expl :

Les composés carbonylés sont naturellement des composés à atome de carbone électrophile, mais



Problématique :

Peut-on rendre les composés carbonylés nucléophiles ?

## 1. Acidité de l'hydrogène en alpha du groupe carbonyle

### 1.1. Ion énolate / Justification de l'acidité



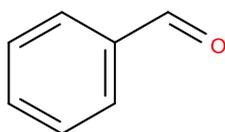
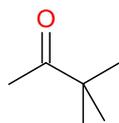
Composé énoisable :

Composé carbonylé présentant un atome d'hydrogène sur l'atome de carbone situé en « alpha » du groupe caractéristique.

Ion énolate :

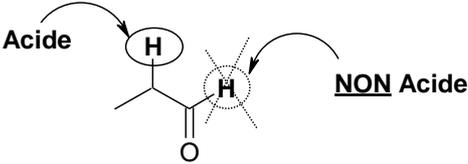
Base conjuguée d'un composé carbonylé énoisable, obtenue par arrachement d'un atome d'hydrogène sur l'atome de carbone situé en « alpha » du groupe caractéristique.

**Application :** Ecrire le(s) ion(s) énolate(s) associés aux composés carbonylés suivants :



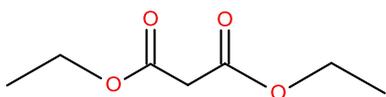
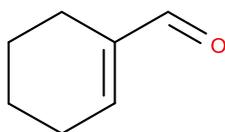
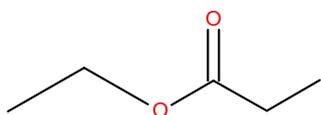
Justification du caractère labile de cet atome d'hydrogène :

- L'atome d'hydrogène est-il chargé positivement ?
- Que dire de la base conjuguée ?

	<p>L'hydrogène de la fonction aldéhyde n'est pas acide !</p> 
---	---

*Pourquoi l'atome d'hydrogène porté par le carbone fonctionnel d'un aldéhyde n'est pas acide ?*

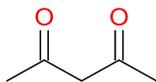
Généralisation : Les composés suivants présentent-ils une certaine acidité ? Si oui, écrire leurs bases conjuguées.



### 1.2. Force de l'acide

	<p><u>Ordre de grandeur du <math>pK_A</math> du couple :</u></p>
	<p><u>Influence de la délocalisation électronique dans la forme basique sur le <math>pK_A</math> :</u></p>

Classer les composés suivants par ordre d'acidité croissante :

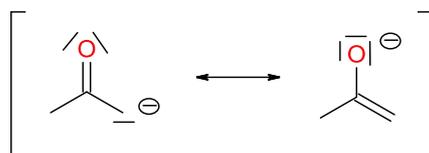


Quelles bases utiliser pour déprotoner quantitativement un carbonyle ?

- 1) Peut-on choisir une base qui présente des propriétés nucléophiles ?
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
- 2) Dans quelle gamme de  $pK_A$  est-il préférable de choisir la base pour obtenir une déprotonation quantitative ?  
Donner des exemples de bases.
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
- 3) Peut-on utiliser l'ion hydroxyde  $HO^-$  ?

### 1.3. Réactivité des ions énolates

- Méthode de la mésomérie : Caractère ambident des énolates = deux sites nucléophiles : O et C



- Modélisation de l'ion :

Orbitales frontalières de l'ion éthénolate (base conjuguée de l'éthanal) dont une des deux formules mésomères est représentée ci-dessous :

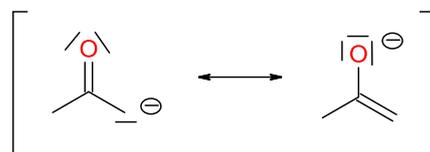
	Energie	O <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>
	-13,0 eV	0,48	-0,49	-0,72
	-8,44 eV	0,22	-0,73	0,65
	Charge nette	-0,90	0,07	-0,17

	Vue de côté	Vue de dessus
HO		
BV		

**Identifier le site nucléophile sous contrôle cinétique frontalier :**

1.4. *Quand l'énoolate se reprotone : l'isomère « énoI » d'un carbonyle*

**Ecrire les deux composés qui peuvent être obtenus après fixation d'un ion H<sup>+</sup> par l'ion énoIate représenté ci-dessous. Identifier la forme « énoI ».**



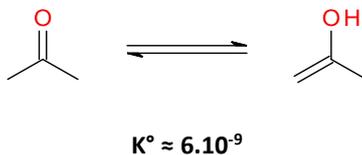


Enol :

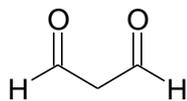
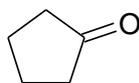
Isomère d'un composé carbonylé énolesable, issu du déplacement d'un atome d'hydrogène de l'atome de carbone « en alpha » vers l'atome d'oxygène, via deux équilibres acido-basiques successifs.

L'équilibre chimique entre le composé carbonylé et sa forme énol est appelé **tautomérie céto-énolique**. Cet équilibre est en général beaucoup plus favorable à la forme carbonylé.

Exemple d'équilibre de tautomérie céto-énolique :



**Écrire les formes énol des composés carbonylés suivants :**



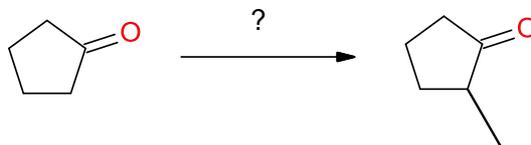
**Pourquoi un énol n'est-il PAS un alcool ?**

**Existe-t-il des cas (rare !!) où la forme énol est majoritaire ?**

## 2. Alkylation de l'anion énolate

2.1. Objectif : fixer une chaîne carbonée en alpha du groupe carbonyle

Proposer une suite de réaction permettant de réaliser la conversion suivante :



Généralisation :

	<u>Comment fixer une chaîne carbonée en alpha d'un groupe carbonyle ?</u>
---	---

2.2. Difficultés pratiques

a) Compétition S<sub>N</sub>/E

L'énolate étant une base forte, il peut engendrer une réaction d'élimination (E<sub>2</sub>) sur le dérivé halogéné.

*Comment choisir la température de travail ?*

b) Polyalkylation

*Une fois alkylé, le composé carbonyle peut-il à son tour subir une alkylation ?*

Proposer une solution pour limiter les alkylations suivantes :

c) Compétition avec l'aldolisation

Le carbonyle possède un site électrophile. L'énolate formé dispose donc de deux électrophiles dans le milieu : le dérivé halogéné introduit et le carbonyle lui-même. Une compétition entre ces réactions empêche l'obtention d'un produit unique.

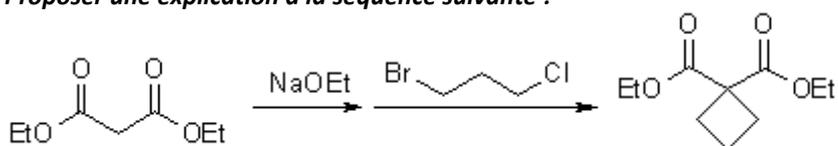
### 2.3. Stéréosélectivité ?

Combien de centres stéréogènes peut créer l'alkylation ?

La réaction est-elle stéréosélective ?

### 2.4. Application en synthèse

Proposer une explication à la séquence suivante :



### 3. Réaction d'aldolisation

#### 3.1. Mécanisme réactionnel de l'aldolisation ?

En milieu basique, un carbonyle peut-il manifester un caractère nucléophile ?

Naturellement, quelle réactivité présente un carbonyle ?

En déduire, un mécanisme possible pour la dimérisation d'un aldéhyde en présence de méthanolate dans le méthanol.

#### 3.2. Equation de l'aldolisation

Les aldéhydes et cétones subissent en **milieu basique** une **réaction de dimérisation** conduisant à un **aldol** (à partir des aldéhydes) ou à un **cétol** (à partir des cétones).

	<u>Réaction d'aldolisation :</u>	<u>Aldol</u> = $\beta$ -hydroxyaldéhyde
	<u>Réaction de cétoaldisation :</u>	<u>Cétol</u> = $\beta$ -hydroxycétone

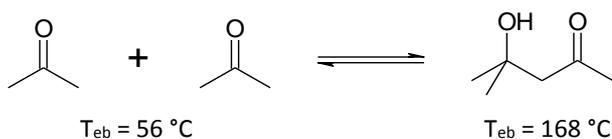
Remarque : Les chimistes organiciens utilisent généralement le terme d'**aldolisation** pour qualifier ces deux réactions, car les cétoaldisations sont rares du fait du caractère défavorable de l'addition de l'énolate sur une cétone.

### 3.3. Conditions expérimentales et rendement

	<u>Aspect thermodynamique :</u>
	<ul style="list-style-type: none"><li>○ <u>Aldéhydes :</u></li><li>○ <u>Cétones :</u></li></ul>

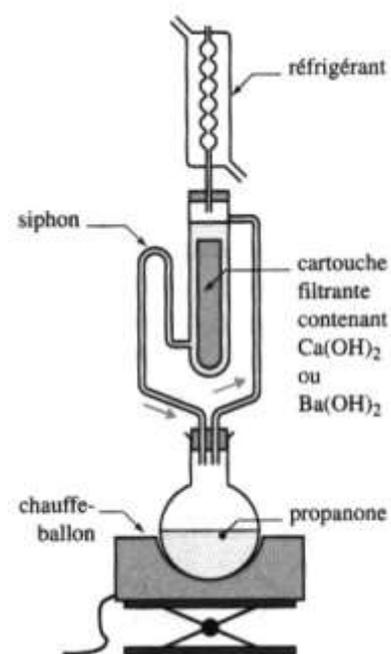
- Les rendements faibles obtenus avec les **cétones** peuvent être améliorés en déplaçant l'équilibre un dispositif comme le montage de Soxhlet.

Expl. : Cétolisation de la propanone :



Pour déplacer l'équilibre dans le sens direct, il faut isoler le produit et empêcher son contact avec le catalyseur (car le catalyseur catalyse aussi la réaction en sens inverse).

**Pourquoi le montage de distillation est-il inadapté ?**



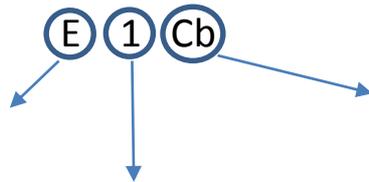
Doc. 32. Extracteur de Soxhlet.

**Quel est l'intérêt du montage de Soxhlet ?**

### 3.3. Crotonisation = déshydratation de l'aldol ou du céto

- Chauffage en milieu basique d'un aldol ou céto : Déshydratation → on forme une **α-énone** (ou carbonyle α,β-insaturé) :

- Mécanisme E1cb :



- o **Formation de l'ion énolate**
  - o **Elimination de HO<sup>-</sup>** pour former une double liaison C=C conjuguée
- 
- Régiosélectivité : **Où se forme la double liaison C=C et pourquoi ?**
- 
- Groupe partant : **Que dire de l'aptitude nucléofuge de HO<sup>-</sup> ? Quelle est l'étape cinétiquement déterminante ? Quelle solution expérimentale ?**

### 3.4. Aldolisation croisée

Correspond au cas où **deux composés carbonylés différents sont mis en présence, en milieu basique.**

- Cas 1 : Les deux carbonylés sont éno lisables

⇒ **Peu intéressant en synthèse (mélange de produits)**

- Cas 2 : Un seul des deux carbonylés est éno lisable

⇒ **Très efficace si c'est un aldéhyde qui joue le rôle d'électrophile** (car bien meilleur électrophile que la cétone)

Avantages ?

- *Un seul des deux carbonylés est éno lisable* →
  
- *L'autre n'est pas éno lisable* →

### 3.5. Application en synthèse

Proposer une explication aux différentes étapes de la synthèse suivante sachant que la transformation 4 → 5 est catalysée en milieu acide.

