



D1 – Nucléophilie des énolates



- **Acidité du H en α d'un groupe électroattracteur :**
 - Identifier un énol et représenter l'aldéhyde ou la cétone dont il est l'isomère.
 - Représenter la base conjuguée d'une espèce énolesable 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 énolesable.
- **Réactivité :**
 - 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.
 - Justifier par la compétition avec l'aldolisation l'impossibilité d'alkyler un aldéhyde.
 - Justifier la régiosélectivité de la crotonisation en présence d'une base.
 - Décrire les interactions entre orbitales frontalières des réactifs et interpréter la régiosélectivité de la réaction de Michael.
- **Rétrosynthèse :**
 - Identifier dans une analyse rétrosynthétique les réactifs permettant d'obtenir un aldol, un cétole, un α -énal, une α -énone.
 - Choisir dans le cadre d'une stratégie de synthèse les meilleures conditions expérimentales de préparation d'un aldol/cétole issu d'une aldolisation croisée.
 - Identifier dans une analyse rétrosynthétique les réactifs permettant de réaliser une addition de Michael sur une α -énone.

Le cours de PCSI s'est attaché à présenter des illustrations de la chimie du groupe carbonyle sous l'angle de leur réactivité électrophile. Un aspect central du programme de PC est de montrer comment les rendre nucléophiles après déprotonation sur l'atome de carbone situé « en α » du groupe carbonyle C=O.

1. Mobilité de l'atome d'hydrogène situé en α d'un groupe carbonyle

1.1. ION ENOLATE ET ORIGINE DE L'ACIDITE

Beaucoup d'aldéhydes et de cétones présentent sur l'atome de **carbone tétragonal** « en α » du groupe carbonyle (c'est-à-dire sur l'atome de carbone adjacent à ce groupe caractéristique), un atome d'**hydrogène labile**.

La base conjuguée d'un aldéhyde ou d'une cétone énolesable est nommée **ion énolate**. Ce carbanion stabilisé est utilisé en tant que réactif **nucléophile** dans les synthèses.



Schématiser l'action d'une base sur l'éthanal et représenter sa base conjuguée, nommée ion énolate.
Justifier le caractère labile de cet atome d'hydrogène en comparaison avec ceux d'un alcane : $pK_a(RH/RLi) \sim 60$



Espèce chimique énoisible

Espèce chimique qui, par déprotonation sur l'atome de carbone **tétragonal** situé en α du groupe carbonyle, conduit à un ion énolate **stabilisé par délocalisation électronique**.

pK_a d'un couple carbonyle/énolate

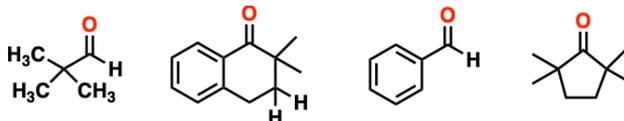
Le couple carbonyle/énolate est caractérisé par un pK_a dont la valeur est généralement **proche de 20**.

Réorganisation de la géométrie suite à la déprotonation

L'atome de carbone porteur de l'hydrogène labile est tétragonal (AX_4) dans le dérivé carbonyle. La formation de l'énolate par déprotonation entraîne une modification locale de la géométrie puisque la délocalisation électronique nécessite une **planéité locale** (recouvrements π). Tout ce qui empêche cette réorganisation annule l'acidité du carbonyle, la base ne pouvant alors être stabilisée par délocalisation électronique.

Tous les dérivés carbonyles ne sont pas énoisibles !

- Certains ne portent pas d'hydrogène sur le carbone tétragonal en α :

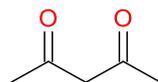


- D'autres ne peuvent assurer la planéité de l'énolate (et donc la délocalisation) :





Comparer l'acidité des dérivés carbonylés suivants et attribuer les valeurs 20 et 9 aux pK_a des deux couples.

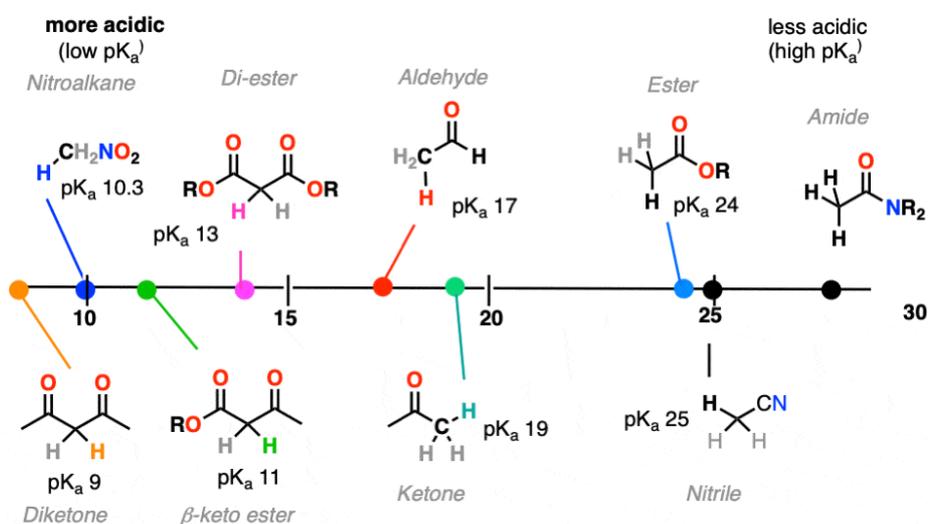


Généralisation : caractère labile d'un hydrogène porté par un carbone tétragonal en α d'un groupe π -attracteur

L'acidité des dérivés carbonylés énolisables trouvant son origine dans une délocalisation électronique après déprotonation, cette propriété se généralise à **toutes les espèces présentant un atome d'hydrogène porté par un atome de carbone tétragonal en α d'un groupe π -accepteur**.

La présence de plusieurs sites π -attracteur accroît la stabilisation de la base conjuguée, et par conséquent, augmente la force de l'acide.

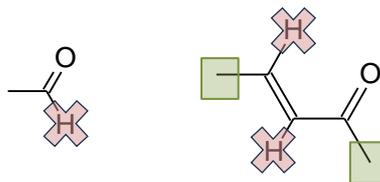
ester	nitrile	nitroalcane	β -diester	β -cétoester	β -dicétone	Dinitroalc.
25	25	10	13	11	9	4





Faux-amis !

L'atome d'hydrogène aldéhydique n'est pas acide, tout comme celui porté par un atome de carbone impliqué dans une double liaison C=C conjuguée avec un carbonyle (α -énone).

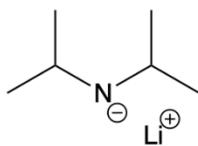


1.2. COMMENT FORMER UN ENOLATE ?

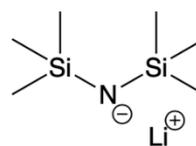
Le pK_a du couple dérivé carbonyle/énolate est de l'ordre de 20. Suivant les réactions ultérieures qui utiliseront l'énolate, il peut être nécessaire de réaliser une déprotonation totale ou partielle du dérivé carbonyle.

Réaliser une déprotonation totale

- Une base appartenant à un couple de pK_a suffisamment supérieur à 20 est nécessaire. Les **hydrures métalliques** comme NaH ($pK_a \sim 40$) et les **amidures** (NaNH₂ ou LDA) ($pK_a \sim 36$) sont des bases adaptées.
- Les amidures encombrés (LDA) sont des **bases non nucléophiles** car les substituants limitent l'accès au site électrophile.



diisopropylamidure de lithium (LDA)



hexaméthylsilazane de lithium (LiHMDS)



Justifier que les organométalliques (organolithiens, organomagnésiens, ...) ne peuvent pas être utilisés pour déprotoner un dérivé carbonyle alors qu'ils disposent d'une basicité suffisante.

Réaliser une déprotonation partielle

- Une base de pK_a proche de 20 est dans ce cas utilisable pour obtenir l'ion énolate en quantité non négligeable, sans déprotoner quantitativement le dérivé carbonyle.
- Des bases telles que l'hydroxyde de sodium NaOH ou de potassium KOH dans l'eau ou l'éthanol peuvent être utilisées. De même, l'éthanoate de sodium EtONa dans l'éthanol est un choix adapté pour une déprotonation partielle.

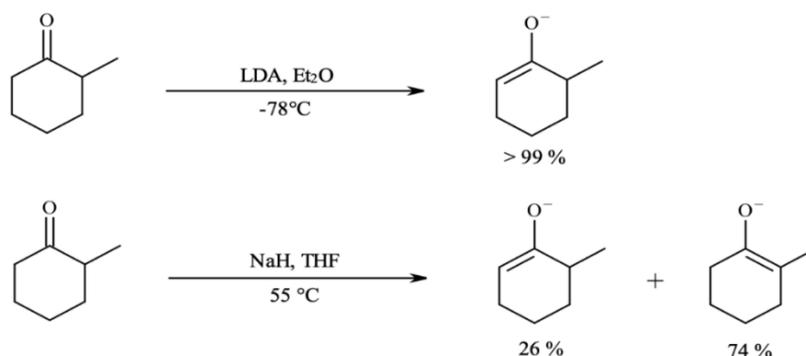


Conséquence : justifier qu'une solution aqueuse basique de (R)-2-méthylcyclohexanone énantiopure puisse perdre son activité optique.

Régiosélectivité de la déprotonation



Analyser les conditions opératoires et les proportions des énolates dans les exemples suivants.





Énolate cinétique vs énolate thermodynamique

À relativement **basse température**, en présence d'une **base forte encombrée**, l'énolate majoritairement formé est issu d'une déprotonation sur le site le plus accessible : cet énolate est qualifié **d'énolate cinétique**.

À **température plus élevée**, en présence de **bases plus faibles** et introduites **en défaut**, l'énolate majoritaire est l'énolate de plus stable : il est qualifié **d'énolate thermodynamique**. Sa stabilité supérieure peut notamment être liée à l'existence d'une **délocalisation électronique**, et à défaut, à une **hyperconjugaison** impliquant des groupes alkyles.

Rôle des conditions opératoires :

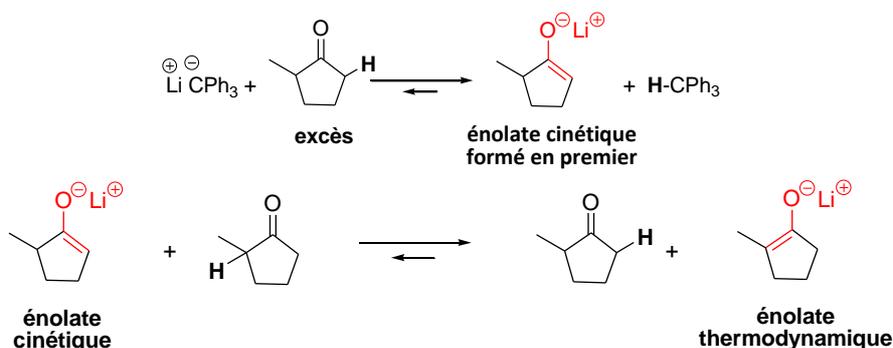
L'**énolate cinétique** est **toujours** l'énolate **formé en premier**. Si on souhaite qu'il soit l'énolate majoritaire, il faut donc « figer » le système en empêchant sa reprotonation (réaction en sens inverse) car cela pourrait contribuer, à terme, à installer un équilibre chimique entre le dérivé carbonylé et l'énolate, et donc un contrôle thermodynamique.

Ainsi, les **solvants protiques (eau, éthanol, ...)** sont proscrits si l'on souhaite former l'énolate cinétique, mais ils sont privilégiés si l'on souhaite former l'**énolate thermodynamique** : le solvant protique permet ainsi d'apporter les protons nécessaires pour la réaction en sens retour et ainsi d'installer l'**équilibre chimique**.

D'autre, part, le **dérivé carbonylé** peut jouer le **rôle de donneur de proton**. Un excès du dérivé carbonylé (i.e. un défaut de la base) favorise donc l'énolate thermodynamique.

Par conséquent, l'ordre d'introduction des réactifs est un facteur à prendre en compte dans la stratégie d'orientation du système vers l'un ou l'autre des énolates :

- **Introduire progressivement le dérivé carbonylé dans la solution basique** entraîne un excès local de la base et limite par conséquent la reprotonation de l'énolate : l'énolate cinétique est privilégié.
- **Introduire progressivement la base sur le dérivé carbonylé** privilégie l'énolate thermodynamique puisque l'énolate formé est alors en présence d'un excès de carbonyle susceptible d'assurer sa reprotonation.



1.3. REACTIVITE AMBIDENTE DES ENOLATES

- Mettre en évidence le caractère nucléophile ambidente d'un énolate.



Comment privilégier le site nucléophile carboné pour la création de liaison C-C ?

Pour favoriser le site nucléophile carboné, il privilégier un contrôle orbitalaire (au détriment du contrôle de charge fondé sur des interactions électrostatiques).

L'électrophile sera donc :

- à BV basse (faible écart $H O_{\text{nucléophile}} - BV_{\text{électrophile}}$) et diffuse (meilleur recouvrement),
- pas ou peu chargé.

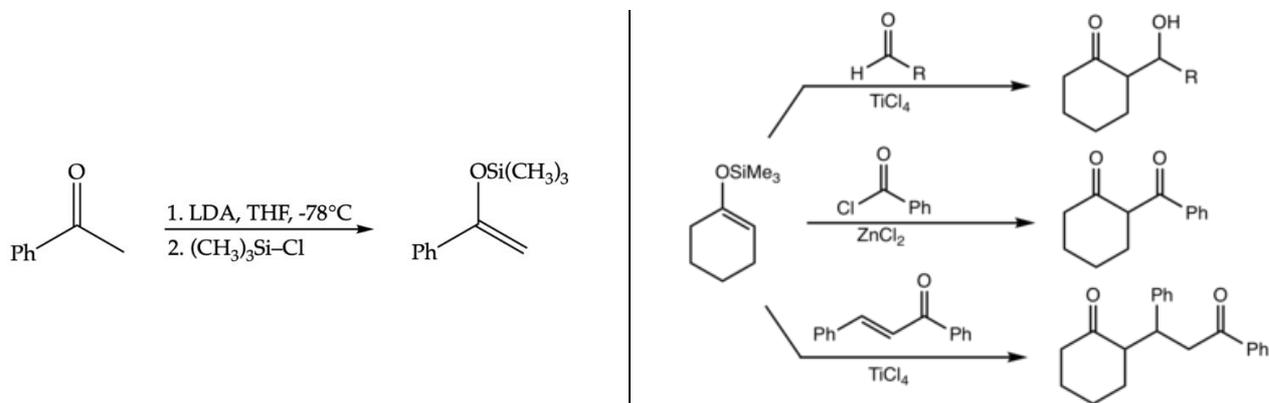
Dans ce cadre, les halogénoalcanes iodés et bromés (faible différence d'électronégativité entre le carbone et l'halogène) ainsi que les dérivés carbonylés sont des électrophiles pertinents.

L'utilisation d'un cation petit et chargé (Li^+) comme contre-ion de la base pour former l'énolate peut servir à bloquer le site oxygéné en interagissant fortement avec cet atome (interaction électrostatique). Un solvant peu dissociant (THF, diéthyléther) permettra de ne pas rompre l'interaction Li-O.

Remarque : Une autre stratégie consiste à opérer une O-silylation en vue de bloquer le site oxygéné en le liant à un atome de silicium (la formation de liaison Si-O est beaucoup plus favorable sur le plan enthalpique que celle d'une liaison Si-C : $D_{Si-C} = 372 \text{ kJ.mol}^{-1}$ vs $D_{Si-O} = 531 \text{ kJ.mol}^{-1}$).

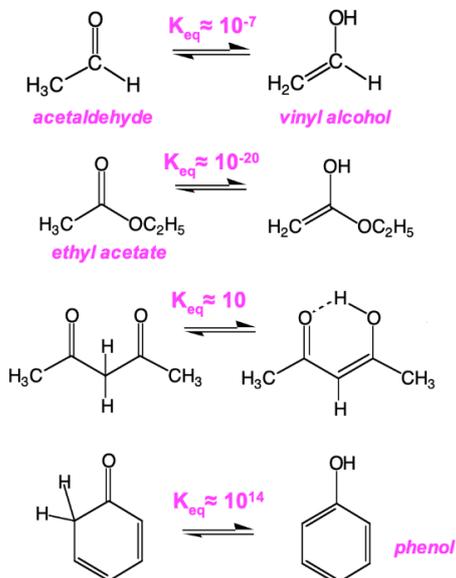
Les éthers d'énols silylés ainsi obtenus sont nucléophiles exclusivement par le site carboné.

Le retrait du groupe silylé peut se faire par utilisation d'ion fluorure (apportés par exemple sous forme de fluorure de tétrabutylammonium $n\text{-Bu}_4\text{NF}$).



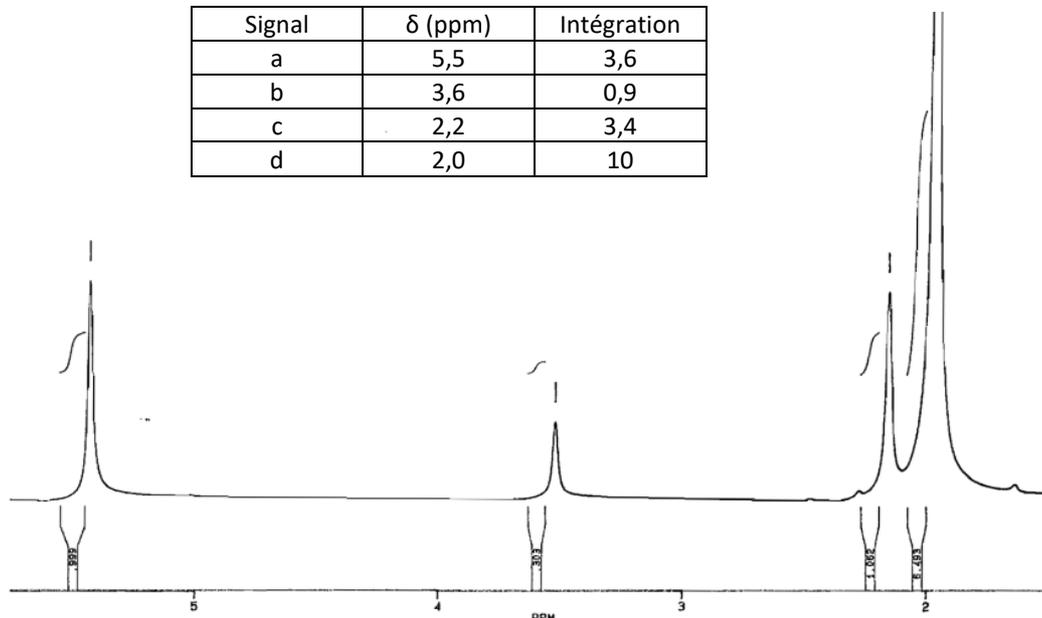
1.4. QUAND L'ENOLATE SE REPROTONE : L'ISOMERE « ENOL » D'UN DERIVE CARBONYLE ENOLISABLE

- Montrer, par l'écriture d'un mécanisme en milieu basique, qu'un carbonylé énolisable peut conduire à un énol.
- Nommer l'équilibre chimique entre un carbonylé énolisable et un énol.
- Dans quel sens cet équilibre est-il généralement favorable ?
- Dans quels cas la forme énol est-elle majoritaire ?



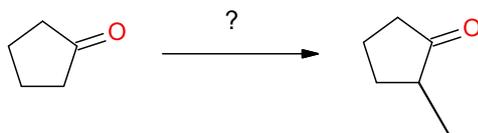
Analyser le spectre de RMN ^1H de la pentane-2,4-dione dans CDCl_3 pour retrouver la valeur de la constante d'équilibre de la tautomérie céto-énolique de la pentane-2,4-dione.

Signal	δ (ppm)	Intégration
a	5,5	3,6
b	3,6	0,9
c	2,2	3,4
d	2,0	10

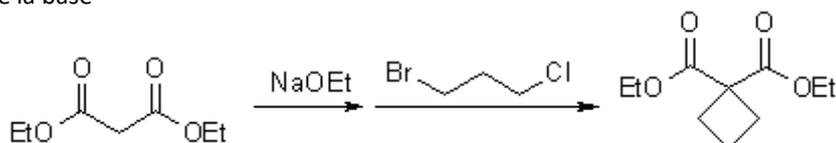


2. C-alkylation des cétones énolisables

- Proposer une suite de transformations permettant de réaliser la conversion suivante :

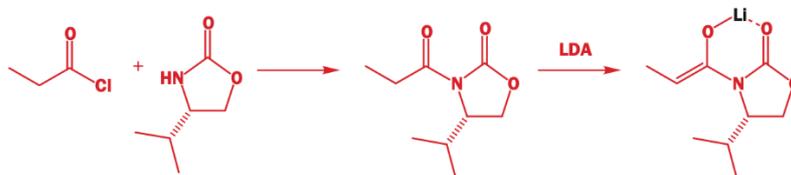


- Quelles sont les réactions entrant en compétition avec la C-alkylation ?
- Comment un choix judicieux de conditions opératoires permet-il de minimiser leur impact ?
 - Choix de la base ?
 - Température ?
 - Proportion des réactifs ?
 - Ordre d'introduction des réactifs ?
- Pourquoi la C-alkylation n'est-elle pas possible dans le cas d'un aldéhyde ? Proposer une analyse en termes orbitales, stériques et de charges.
- Pourquoi n'est-elle pas observée dans le cas d'un halogénoalcane tertiaire ?
- L'alkylation est-elle a priori stéréosélective ?
- Commenter la séquence suivante :
 - Modifications de la chaîne carbonée
 - Choix de la base

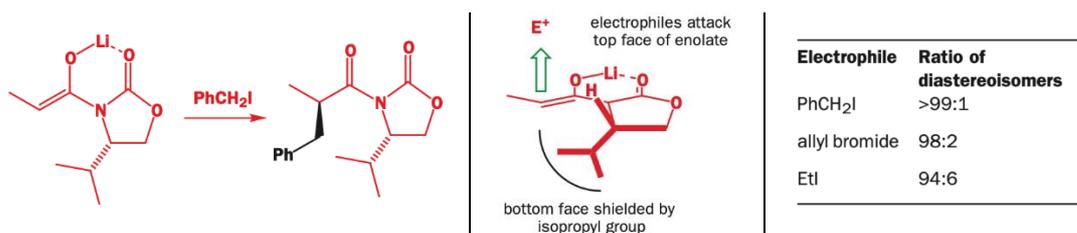


Complément : Rendre l'alkylation stéréosélective ? Un exemple

Il n'est pas possible d'obtenir un mélange final optiquement actif si le mélange initial des réactifs ne l'est pas. Une stratégie pour orienter le système vers la formation préférentielle d'un stéréoisomère consiste à dissymétriser les deux faces de l'énolate. Evans propose d'utiliser un auxiliaire chiral, ajouté temporairement au dérivé carbonyle, après transformation préalable en chlorure d'acyle. L'auxiliaire chiral est ensuite retiré pour fournir le dérivé carbonyle alkylé avec une bonne stéréosélectivité.



L'énolate dont la « face avant » est désormais plus accessible est opposé à un halogénoalcane, le produit obtenu présentant alors une excellente stéréosélectivité.



3. Aldolisation

3.1. MECANISME

- Quelle est la réactivité naturelle d'un carbonyle ? Quelle réactivité confère-t-on à un carbonyle en milieu basique ?
- Écrire le mécanisme de l'aldolisation en solvant protique.

3.2. EQUATION DE REACTION

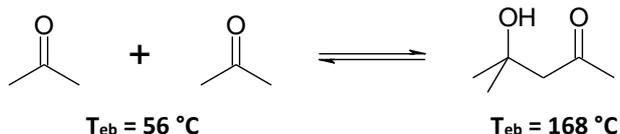
- Qu'est-ce qu'un β -aldol ou un β -cétol ?
- Écrire l'équation de réaction modélisant une aldolisation ou une cétoalisation.

3.3. CONDITIONS EXPERIMENTALES

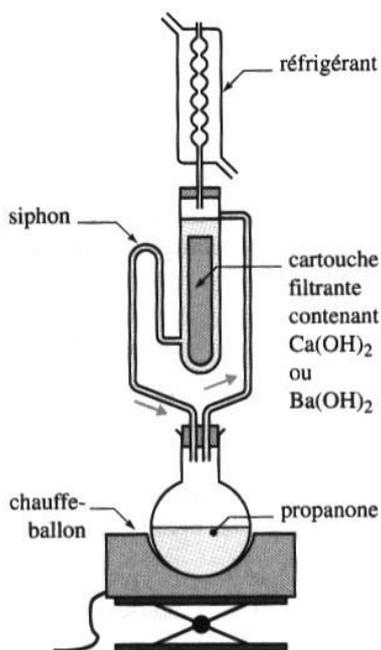
- L'aldolisation conduit à de bons rendements, mais pas la cétoalisation. Comment améliorer le rendement de la cétoalisation ?
 - Décrire le montage de Soxhlet.
 - Justifier sa capacité à améliorer le rendement de la cétoalisation.

Document : Cétoalisation de la propanone

Équation de réaction :



Montage de Soxhlet :

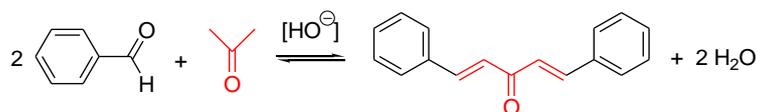


3.4. ALDOLISATION INTRA-MOLECULAIRE

- Proposer une voie de synthèse de la 3-hydroxy-2-méthylcyclopentanone.
- Montrer que, sous contrôle thermodynamique, l'aldolisation intramoléculaire est plus favorable que l'aldolisation intermoléculaire.
- Identifier deux autres aldols cycliques qui auraient pu être formés parallèlement à la 3-hydroxy-2-méthylcyclopentanone. Justifier leur formation en proportion négligeable.

3.5. ALDOLISATION CROISEE

- Que signifie « aldolisation croisée » ?
- Pourquoi l'aldolisation croisée est-elle peu intéressante si les deux dérivés carbonyles sont énolisables ?
- Pourquoi l'aldolisation est-elle efficace, sans précaution expérimentale particulière, lorsque les deux dérivés carbonyles sont une cétone énolisable et un aldéhyde non énolisable comme dans la synthèse de la dibenzalacétone ?

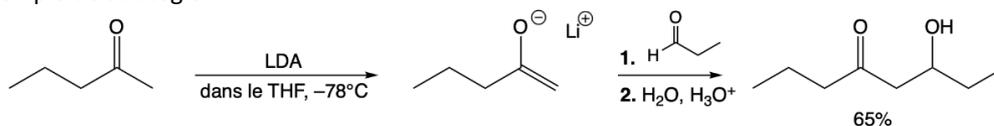


Comment diriger une aldolisation ?

Pour diriger l'aldolisation, il faut :

- Faire jouer exclusivement le rôle de nucléophile à un seul des dérivés carbonyles
→ Solution = déprotoner quantitativement ce dérivé carbonyle en l'introduisant progressivement dans une solution de base forte non nucléophile, à froid, en solvant aprotique (expl : LDA, -78°C , THF)
- Éviter l'échange de proton entre l'énolate et le carbonyle destiné à jouer le rôle d'électrophile afin d'éviter de le transformer à son tour en énolate compétitif
→ Solution = introduire progressivement le dérivé carbonyle destiné à jouer le rôle d'électrophile dans la solution d'énolate.

Exemple de stratégie :

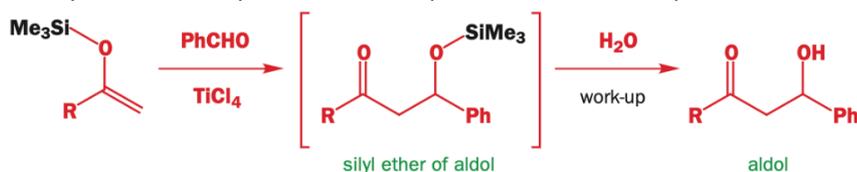


Complément : stratégie alternative pour une aldolisation dirigée

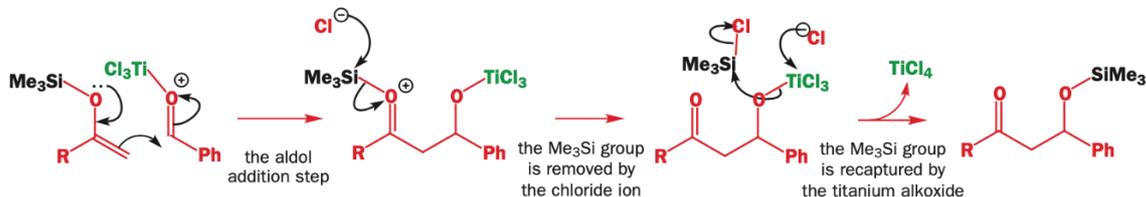
Une autre méthode pour orienter une aldolisation croisée consiste à former et bloquer l'énolate sous la forme d'un éther d'énol silylé tout en activant l'électrophilie du second carbonyle grâce à un acide de Lewis :



L'éther d'énol silylé et le carbonyle activé se lient pour conduire au seul produit de condensation désiré :



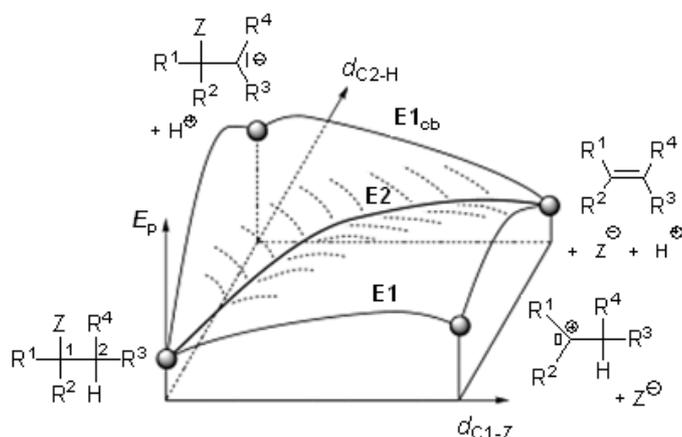
Le mécanisme réactionnel (*attention, le formalisme des flèches courbes est très mal utilisé dans cet exemple*) pourrait être décrit de la façon suivante : un ion chlorure Cl^- agit sur l'atome de silicium pour libérer l'énolate qui s'additionne sur le carbonyle activé.



4. Déshydratation de l'aldol : crotonisation

- Qu'est-ce qu'une α -énone (ou carbonyle α,β -insaturé) ?
- Écrire l'équation de réaction modélisant la crotonisation.
- Mécanisme E1Cb :
 - Que signifie E1Cb ? Quel est l'intermédiaire réactionnel ?
 - Écrire le mécanisme.
- Quelles conditions expérimentales nécessite la crotonisation ? Pourquoi ?
- Quel avantage présente-t-elle par rapport à la déshydratation acide des alcools E1 ou E2 ?

Document : Profils réactionnels des différents mécanismes d'élimination



Complément : aldolisation avec des équivalents de carbonyles

La stratégie de création de liaison CC à partir de dérivés carbonyles peut s'étendre à toute espèce chimique présentant un atome d'hydrogène porté par un carbone tétragonal en α d'un groupe π -attracteur. Ici, un exemple mettant en jeu un nitroalcane dans l'élucidation d'un mécanisme de défense des termites.

Termites are social insects, and every species has its own 'soldier' termites that defend the nest. Soldier termites of the species *Prohinotermes simplex* have huge heads

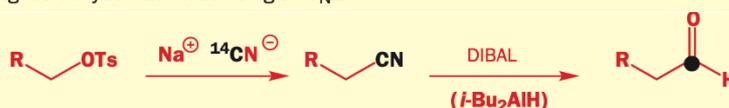
from which they spray a toxic nitroalkene on their enemies.

defensive nitroalkene from termite soldiers



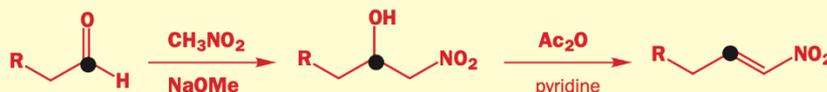
Though this compound kills other insects and even other species of termites, it has no effect on the workers of the same species. To find out why this was so, Prestwich made some radioactive compound using the aldol reaction. First, the right aldehyde was made using an S_N2

reaction with radioactive (^{14}C) cyanide ion on a tosylate followed by DIBAL reduction (Chapter 24) of the nitrile. The position of the ^{14}C atom in each compound is shown in black.



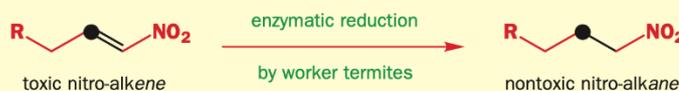
Then the aldol reaction was carried out with nitromethane and sodium methoxide to give the nitro aldol. Elimination using

acetic anhydride in pyridine gave the defence compound (*E*-1-nitropentadec-1-ene) in 37% yield over the four steps.



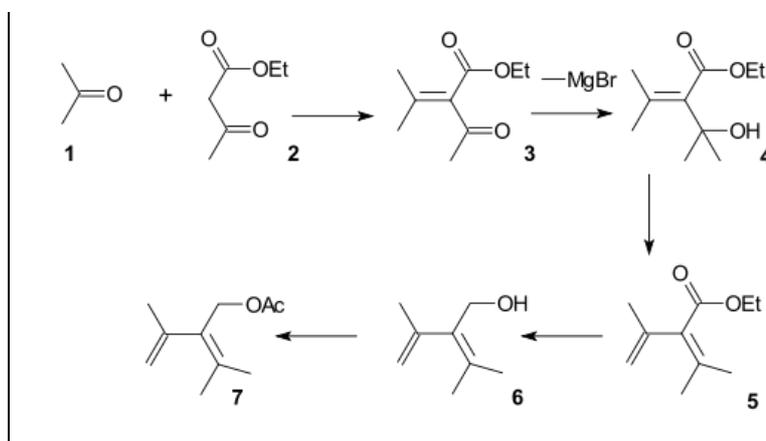
It was found that, if the worker termites were sprayed with the labelled compound, they were able to make it harmless by using an enzyme to reduce the nitroalkene to

a nitroalkane. The labelled nitroalkane could only be re-isolated from workers of the same species: other insects do not have the enzyme.



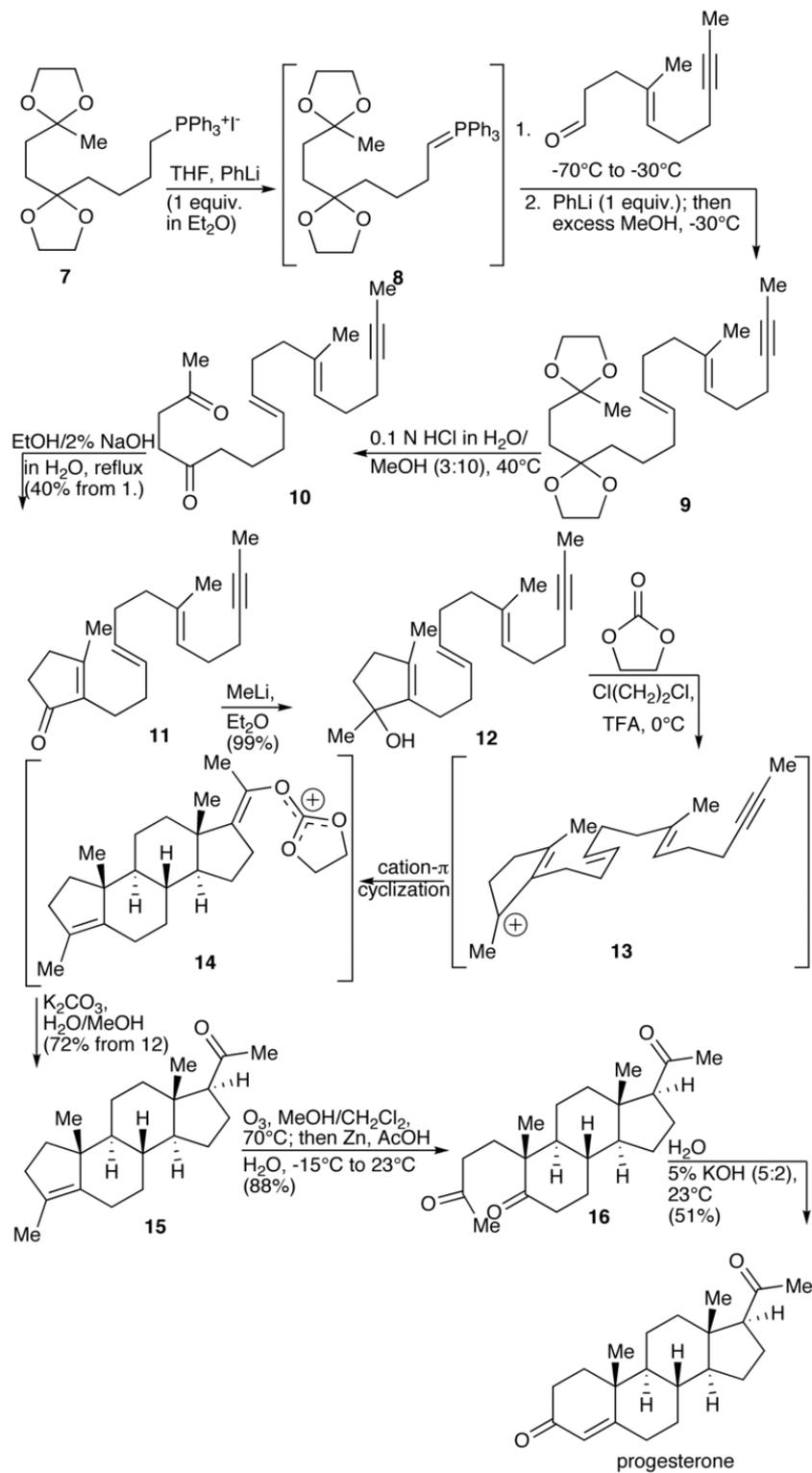
5. Exemples d'application en synthèse

- Commenter cette synthèse sachant que la transformation 4 \rightarrow 5 est catalysée en milieu acide.



- La synthèse totale ci-dessous fait-elle intervenir une séquence aldolisation-crotonisation ?

Synthèse totale de la progestérone (Johnson, 1971)

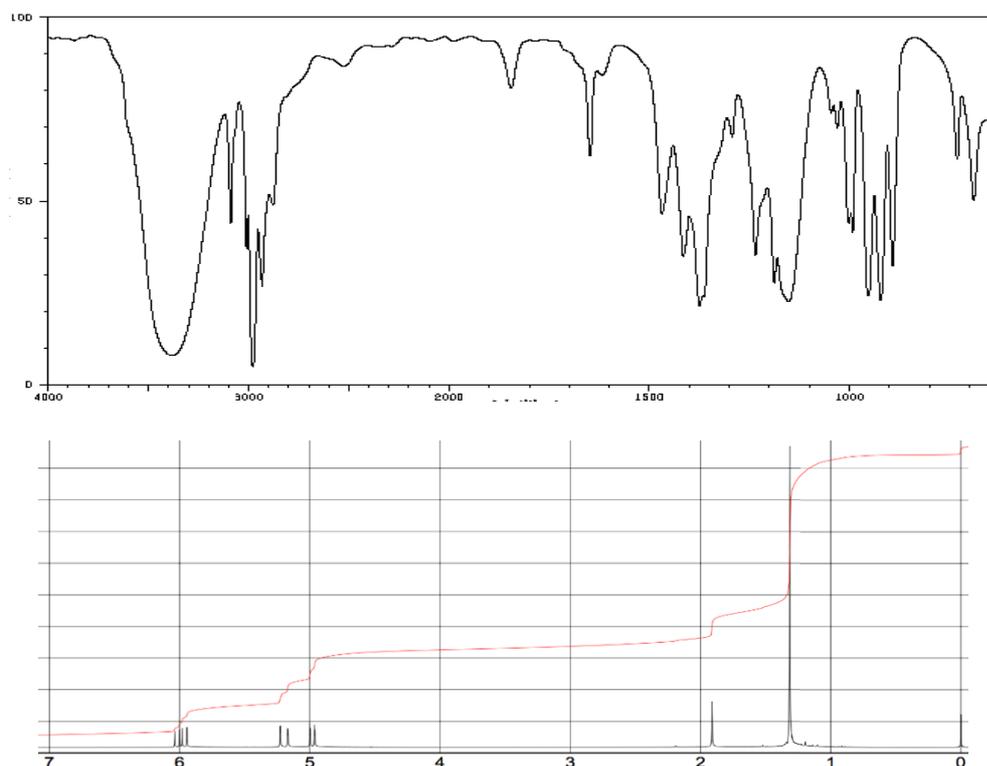


6. Addition sur une α -énone

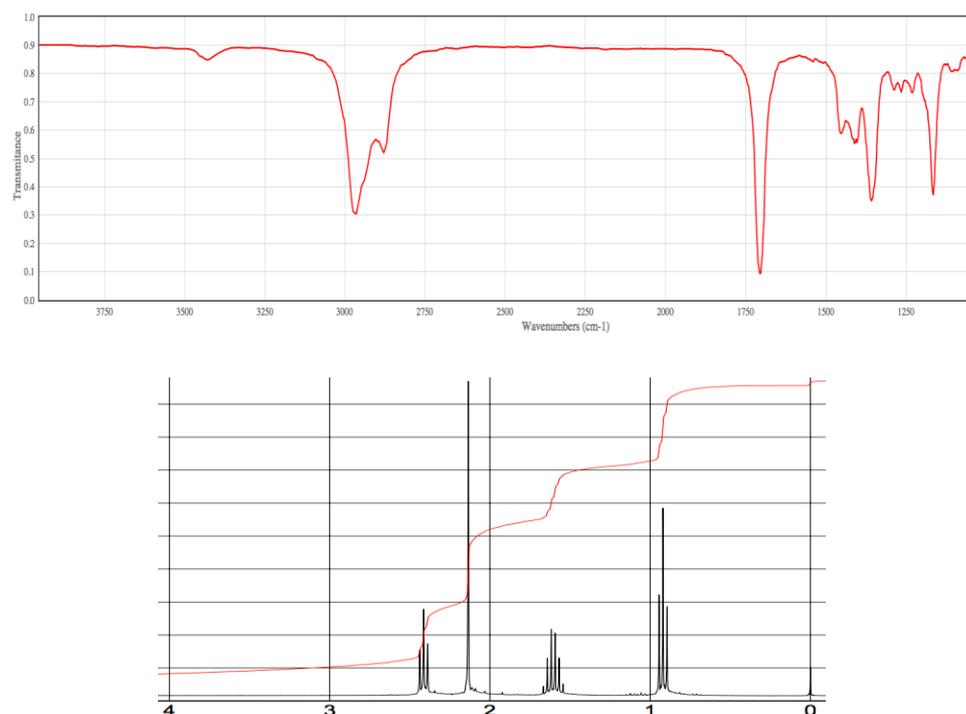
6.1. RESULTATS EXPERIMENTAUX

- L'addition du bromure de méthylmagnésium sur la but-3-èn-2-one, suivie d'une hydrolyse acide, fournit deux isomères de formule brute $C_5H_{10}O$. Les identifier en exploitant les spectres IR et de RMN 1H .
- Écrire les mécanismes réactionnels conduisant à ces deux produits.
- Justifier les appellations « addition 1,2 » et « addition 1,4 » utilisées pour décrire ces mécanismes.

Produit 1



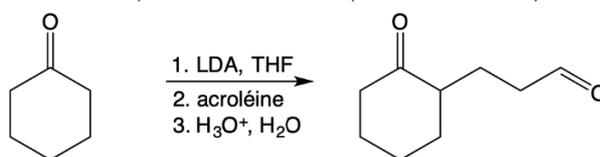
Produit 2



6.2. REGIOSELECTIVITE DE L'ADDITION NUCLEOPHILE

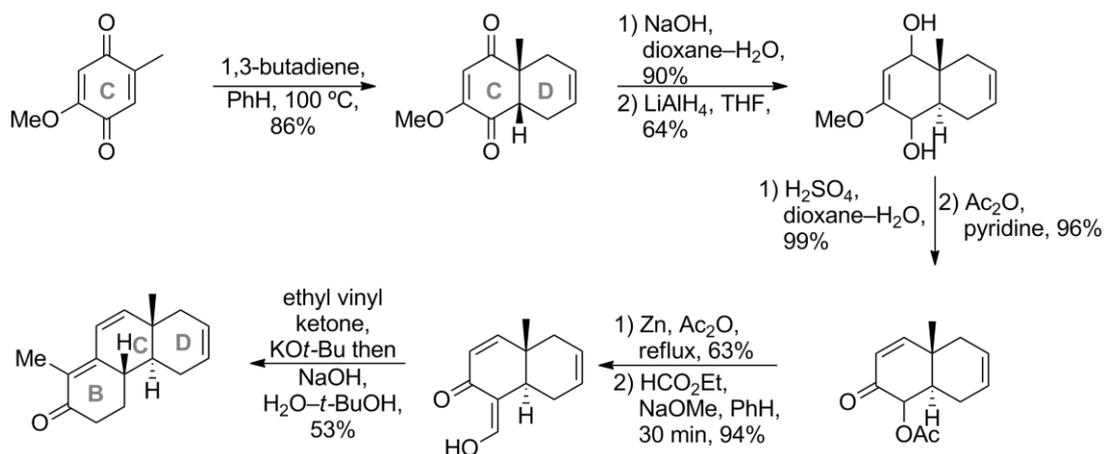
- Montrer que le modèle classique permet de mettre en évidence le caractère électrophile ambivalente des α -énones.
- Quel intérêt présente la « famille » des organométalliques en termes de sélectivité ?

6.3. APPLICATION A L'ADDITION DE MICHAEL



- Analyser l'exemple pour définir l'addition de Michael.
- Écrire le mécanisme réactionnel.
- Analyser cette stratégie de synthèse

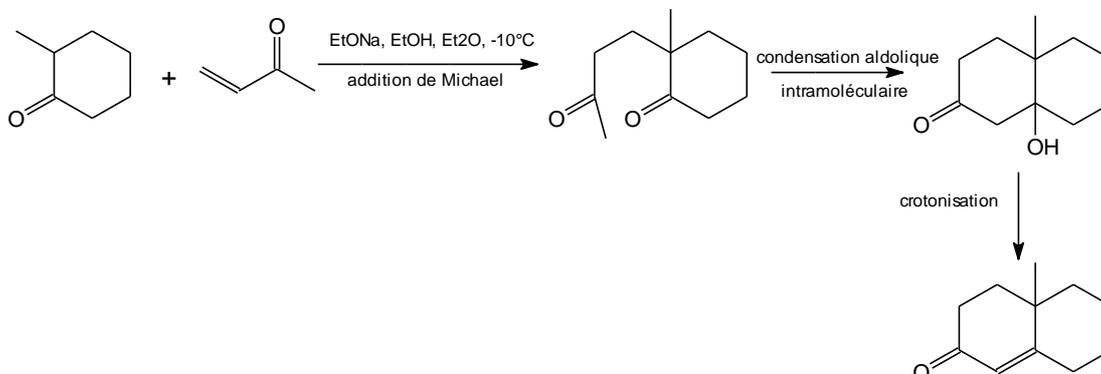
Document



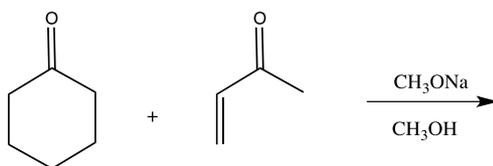
6.4. UTILISATION DE L'ADDITION DE MICHAEL POUR LA FORMATION DE CYCLES : ANNELEMENT DE ROBINSON

- À partir de la séquence suivante, définir l'annélation de Robinson.
- Quel est l'intérêt d'une telle séquence ?

Annélation de Robinson



- Représenter le produit obtenu par l'annélation de Robinson entre les substrats suivants :



6.5. UTILISATION DE L'ADDITION DE MICHAEL POUR LA SYNTHÈSE DE POLYMERES

Comme dans les α -étones, les espèces chimiques présentant une double liaison $\text{C}=\text{C}$ conjuguée à un groupe π -accepteur peuvent subir des additions 1,4 de la part d'un nucléophile carboné. Ces espèces (voir exemples plus bas) constituent des monomères de choix pour l'élaboration de polymères par voie anionique.

Ces polymères sont très largement utilisés dans la formulation de peintures, adhésifs, fibres textiles, super-absorbants.

D'autre part, le poly(méthacrylate de méthyle) (PMMA) est vendu sous le nom de Plexiglass.

Exemples de monomères et de polymères

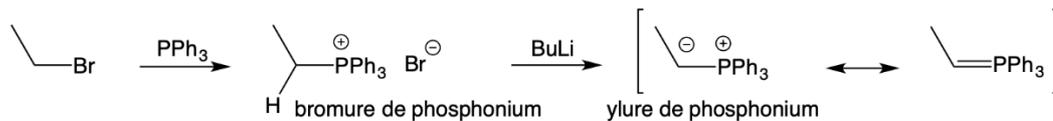
Monomère	Formule	Polymère
Acide acrylique		Poly(acide acrylique) PAA
Acrylonitrile		Polyacrylonitrile PAN
Acrylate de méthyle		Poly(acrylate de méthyle) PMA
Méthacrylate de méthyle		Poly(méthacrylate de méthyle) PMMA

- Montrer que l'action d'un nucléophile anionique puissant, comme le butyllithium ou l'ion amidure, est de nature à déclencher la polymérisation d'un dérivé α,β -insaturé de formule générale $H_2C=CH-Z$.
- Représenter l'unité de répétition de la macromolécule obtenue.
- Pourquoi qualifie-t-on ce type de polymérisation de « vivante » lorsque le solvant est aprotique ?

Complément : Réaction de Wittig (HP)

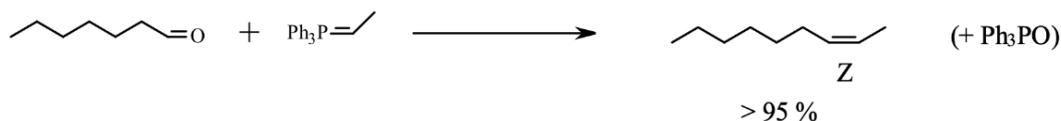
Découverte en 1953 mais récompensée par le prix Nobel en 1979, cette réaction encore très utilisée permet de former des liaisons doubles $C=C$ avec une excellente régiosélectivité. Elle consiste en l'addition nucléophile, sur un dérivé carbonylé, d'un carbanion particulier, dénommé ylure de phosphonium, stabilisé du fait de sa position en α d'un groupe phosphoré.

La réaction de Wittig débute par la formation d'un halogénure de phosphonium qui est ensuite déprotoné par une base forte pour former un ylure de phosphonium.



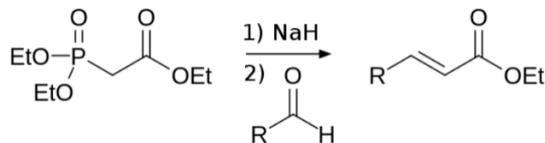
L'halogénure de phosphonium est relativement acide (pK_a de l'ordre de 20 à 23). Sa déprotonation nécessite l'utilisation d'une base forte (organolithien, amidure ou hydrure). Les bases fortes dont l'acide conjugué est gazeux sont souvent privilégiées car l'acide conjugué formé quitte le milieu, empêchant toute réaction en sens inverse et évitant des étapes chronophages de purification.

L'ylure de phosphonium agit en tant que nucléophile sur le dérivé carbonylé.



La réaction est stéréosélective : suivant la nature de l'ylure de phosphonium, une certaine diastéréosélectivité est observée. Dans le cadre d'un ylure simple mis à réagir sur un aldéhyde, on obtient majoritairement l'isomère Z. Dans le cas d'une cétone, la sélectivité est moins bonne.

Il existe une grande variété d'ylures conduisant à des carbanions plus ou moins stabilisés par des groupes π -accepteurs. Par exemple, la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons est une réaction dérivée de la réaction de Wittig, dans laquelle l'halogénure de phosphonium est remplacé par un phosphonate. Dans ce cas, il y a formation majoritaire d'un alcène de configuration E.



- Proposer une synthèse complète du composé ci-dessous à partir du cyclohexène et de l'éthène.

