



D1 - Nucléophilie des énolates

1 - REPRESENTER LES PRODUITS.

| | |
|--|---|
| <p>a) Aldolisation pas de cotolisation possible.</p> | <p>b)</p> <p>Aldolisation intramoléculaire Cotolisation</p> |
| <p>c)</p> <p>aldolisation puis protonation par NH_4^+ (solvant approprié)</p> | <p>d)</p> <p>Alkylation cétone (énolate cinétique \rightarrow LDA, -20°C)</p> |
| <p>e)</p> <p>Aldolisation intramoléculaire Cotolisation</p> | <p>f)</p> <p>Aldolisation Cotolisation Céventuellement déprotonation possible sur $-\text{CH}_2$ aromatique : stabilisation (avec conjugation)</p> |
| <p>g)</p> <p>Alkylation</p> | <p>h)</p> <p>Addition de Michael</p> |
| <p>i)</p> <p>Aldolisation (cotolisation impossible, il n'y a plus de H en α)</p> | <p>j)</p> <p>aldolisation puis cotolisation</p> |

2 - RETROSYNTHÈSE

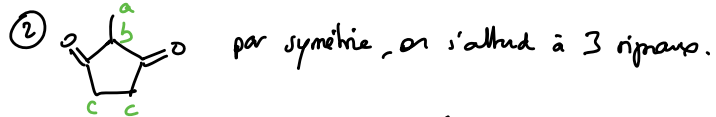
| | |
|--|--|
| <p>a)</p> <p>Aldolisation</p> | <p>b)</p> <p>Aldolisation + cotolisation</p> |
| <p>c)</p> <p>Aldolisation + cotolisation</p> | <p>d)</p> <p>Aldolisation + cotolisation</p> |
| <p>e)</p> <p>Addition de Michael</p> | <p>f)</p> <p>Aldolisation + cotolisation</p> |
| <p>g)</p> <p>Aldolisation + cotolisation</p> | <p>h)</p> <p>Aldolisation + cotolisation</p> |
| <p>i)</p> <p>Aldolisation</p> | |

3- ANNELEATION DE ROBINSON

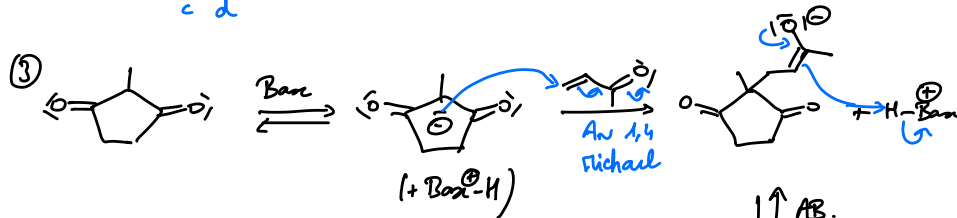
① 1 = but-3-en-2-one

② = 2-méthylcyclopenta-1,3-dione

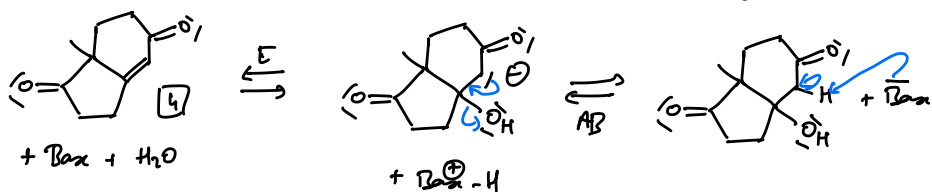
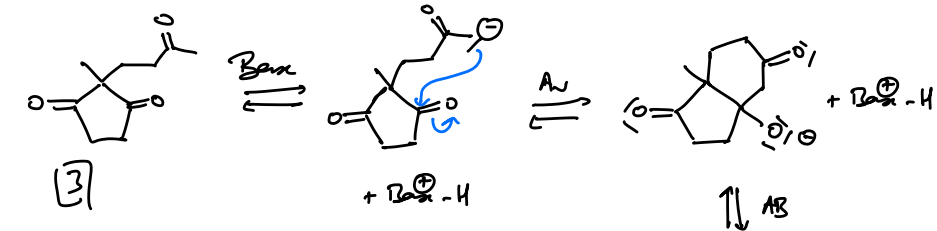
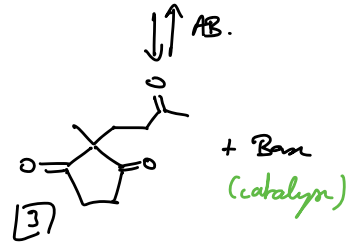
T:ret = separation chiffres-lettre
V:pre = separation chiffres



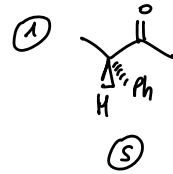
mais l'énol est stabilisé (conjugaison $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$).



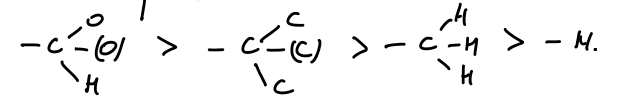
puis aldolisation / cyclisation (E1cB)



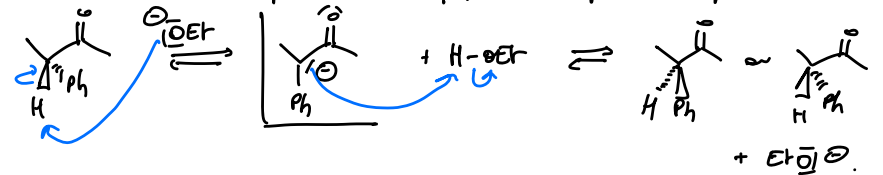
4- RACÉTISATION



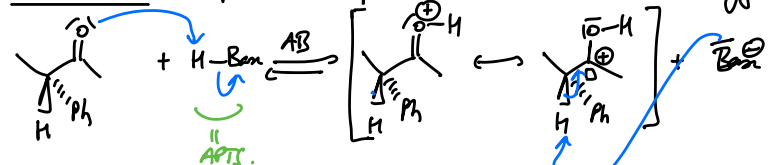
Règle Cahn Ingold Prelog fondée sur un classement par numéro atomique croissant.



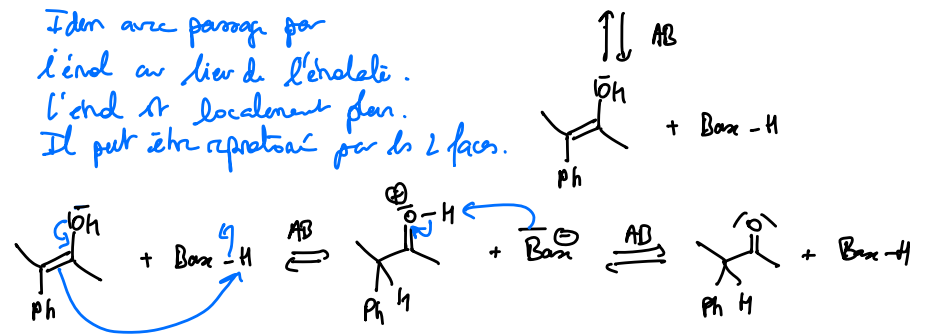
② Filière basique ⇒ déprotonation sur l'atome de carbone en α
⇒ énolate plan (car délocalisation).
⇒ reprotonation équiprobable par les 2 faces de l'énolate



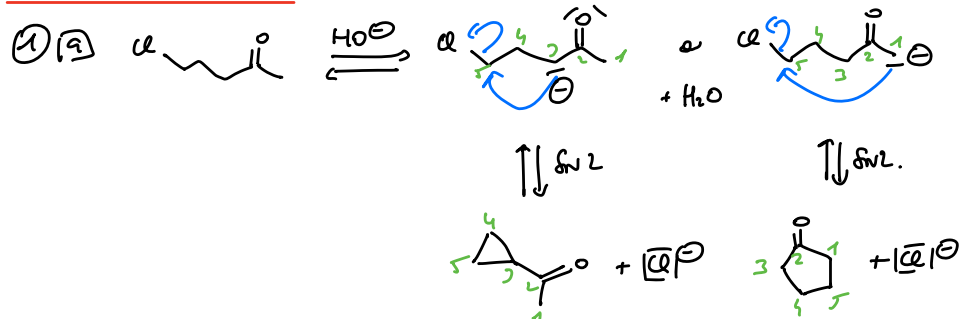
③ Filière acide : protonation possible de la cétone sur l'oxygène.



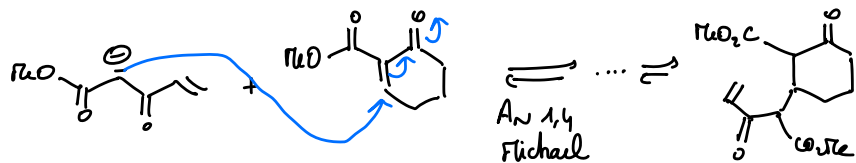
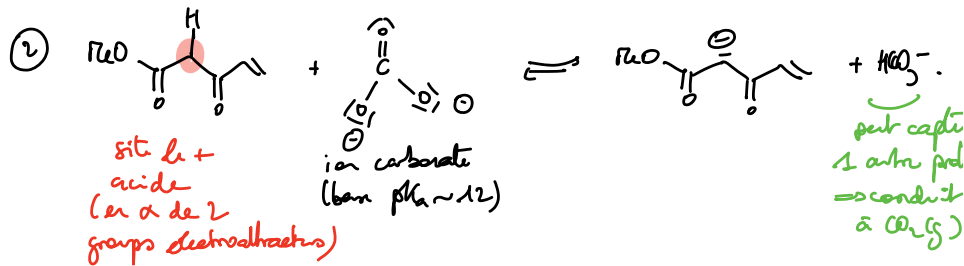
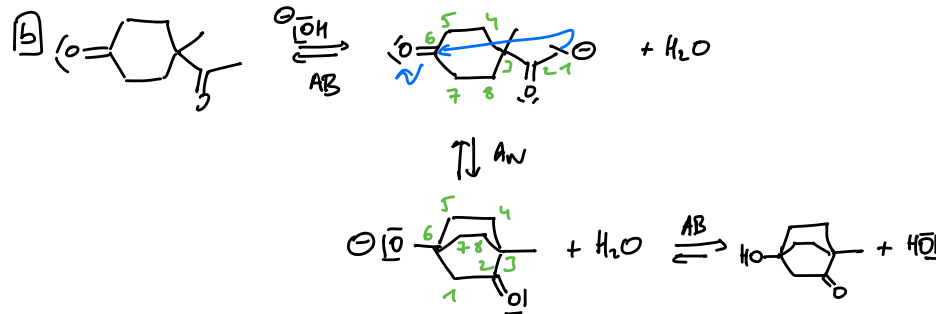
Idem avec passage par l'énol au lieu de l'énolate.
l'énol est localement plan.
Il peut être reprotoné par les 2 faces.



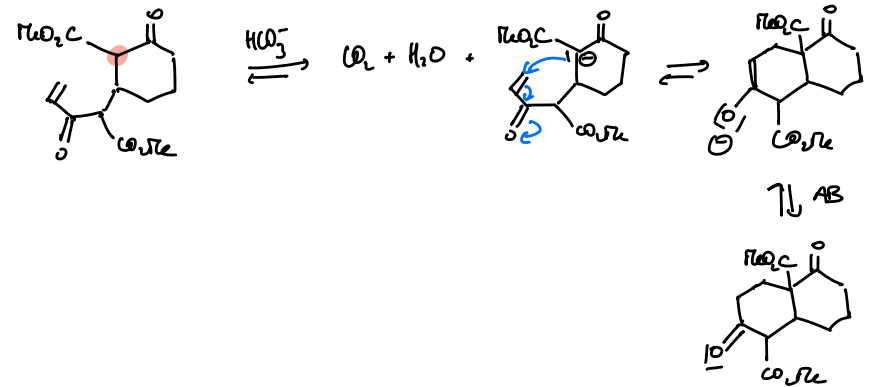
5-CYCLISATIONS.



A priori, cycle à 5 atomes majoritaire (déprotonation + faibles stériques) cycle à 5 beaucoup moins tardif.



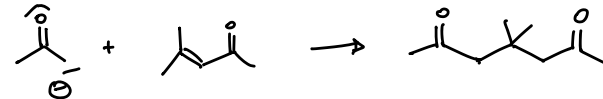
Puis 2^{ème} séquence déprotonation + addition de Michael.



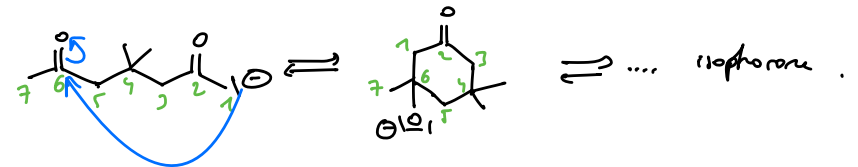
③ Si base n'intervient pas de la bilan, elle intervient dans le mécanisme en tant qu catalyseur.



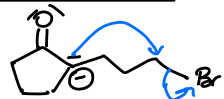
Puis, addition de Michael.



Puis alkylisation / crotomisation intramoléculaire.

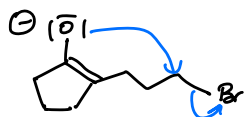


4) Formation de B.



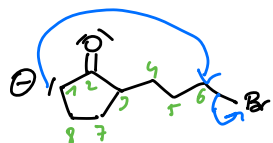
SN2 mha (C-alkylation)
à partir de l'étalate thermodynamique.

Formation de C.

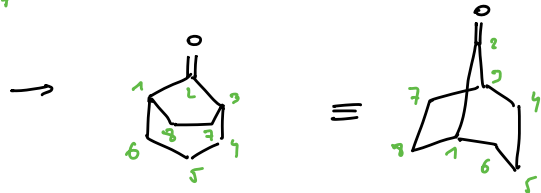


SN2 mha (O-alkylation)
à partir de l'étalate thermodynamique.

Formation de D.

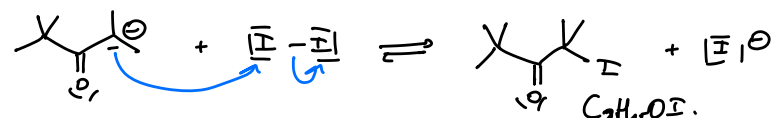


SN2 mha (C-alkylation)
à partir de l'étalate cinétique.



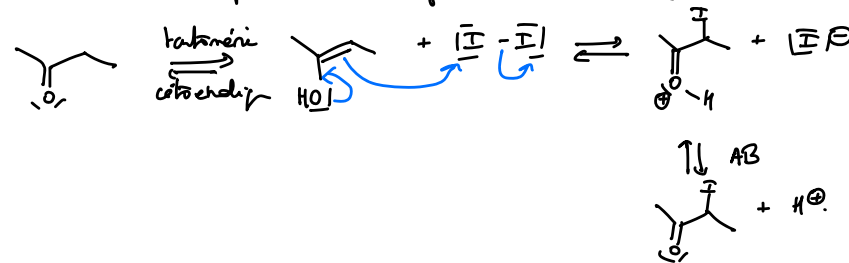
6- IODATION D'UNE CETONE.

① CC(C)C(=O)C → déprotonation en milieu basique
→ formation d'étalate nucléophile
qui agit sur I₂ électrophile.

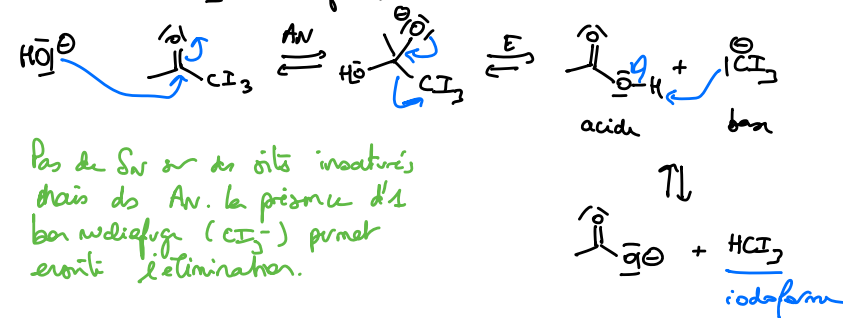


la base servant à former l'étalate n'est pas représentée ici.

② En milieu acide, le mécanisme est similaire mais il utilise per la nucléophilie de l'end (et non de l'étalate).



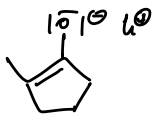
③ Comme en ①, la méthylcétone subit une iodation en α qui, en raison de la présence de LH en α encore après la 1^{ère} iodation, se répète encore 2 fois. Le produit de la triple iodation est très électrophile (effet -I fort de -CI₃): il subit l'addition de HOI[⊖] nucléophile.



Pas de SN sur des sites insaturés
mais de AN. la présence d'un
bon nucléofuge (CI₃⁻) permet
eventuellement l'élimination.

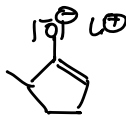
7- INFLUENCE DES CONDITIONS EXPERIMENTALES.

A : énolate thumo



stabilisé par hyperconjugaison de H_α

B : énolate cinétique



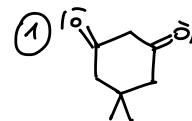
déprotonation + facile accessibilité et facteur stérique.

- ① Lors de l'ajout, la base se trouve en excès. L'énolate cinétique se forme d'abord mais l'absence de donneur de proton (dérivé carbonyle ou solvant) empêche sa reprotonation. L'énolate thumo se forme donc majoritairement.
- ② Cette fois, le dérivé carbonyle se trouve en excès : l'énolate cinétique se forme par échange de proton avec le dérivé carbonyle. L'équilibre AB s'établit : le produit thumo se forme majoritairement.
- ③ Pour former la diméthylcyclopentanone, il faut méthyler la méthylcyclopentanone à partir de l'énolate thermodynamique.

⇒

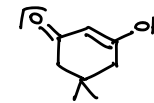
- Temps longs.
- Température ambiante.
- Formation de l'énolate avec introduction de la base (en défaut éventuellement) dans la solution de cétone.

8- EQUILIBRE CETO - ENOLIQUE.



dimédone

End →



② Autour de 1 ppm : groupes -CH₃ (non déblindés).
(présents dans l'énol et la cétone)

Entre 2 et 3 ppm

groupes CH₂ en α de carbonylés ou de la double liaison C=C.
Impossible à attribuer sans savoir si l'énol ou la cétone est majoritaire.

Entre 3 et 4 ppm

groupes CH₂ entre les 2 cétones.
(doublet de multiplicité de 2 protons).

Entre 5 et 6 ppm

H éthylénique de l'énol.

Vers 8 ppm

Singulet isolé dû au groupe hydroxyle (forte charge).

Intégration proportionnelle au nombre d'hydrogènes responsables du signal
Soit N_e : nbr d'entités d'énol
N_c : Nbr d'entités de cétone.

I_a : intégration du signal à 3,3 ppm I_a = 2kN_c } k = cte
I_b : _____ 5,5 ppm I_b = kN_e } du prop

$$\frac{I_a}{I_b} = \frac{2N_c}{N_e} \Rightarrow \frac{N_e}{N_c} = \frac{I_a}{2I_b} = \frac{2,5}{2 \times 9,8} = 1,6 \quad (\text{énol major})$$

⇒ attribution possible des signaux de la zone 2-3 ppm

(α) 2,2 ppm ⇒ cétone } vérif I_a = 4kN_c ⇒ $\frac{N_e}{N_c} = \frac{I_b}{I_a} = 1,6$
(β) 2,5 ppm ⇒ énol } I_b = 4kN_e

Avec le rapport des quantités de matière, on peut en déduire la valeur de la constante d'équilibre de la réaction dicétone = End.

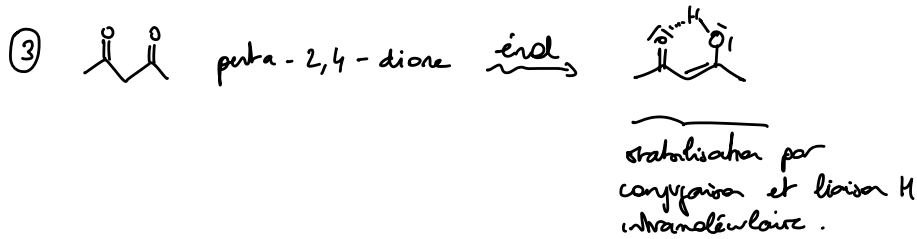
$$K^o = Or = \frac{\text{a end}}{\text{a dicétone}} = \frac{[end]}{[dicétone]} = \frac{N_e}{N_c} = 1,6$$

↑
solubilité

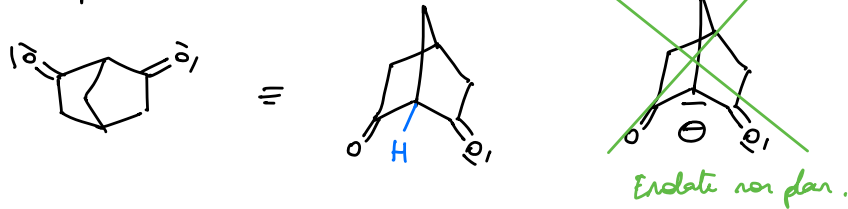
On en déduit les proportions des 2 espèces.

$$\begin{cases} N_{tot} = N_e + N_c \\ N_e = 1,6 N_c \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} 1 = x_e + x_c \\ x_e = 1,6 x_c \end{cases} \quad (x = \text{fractions molaires})$$

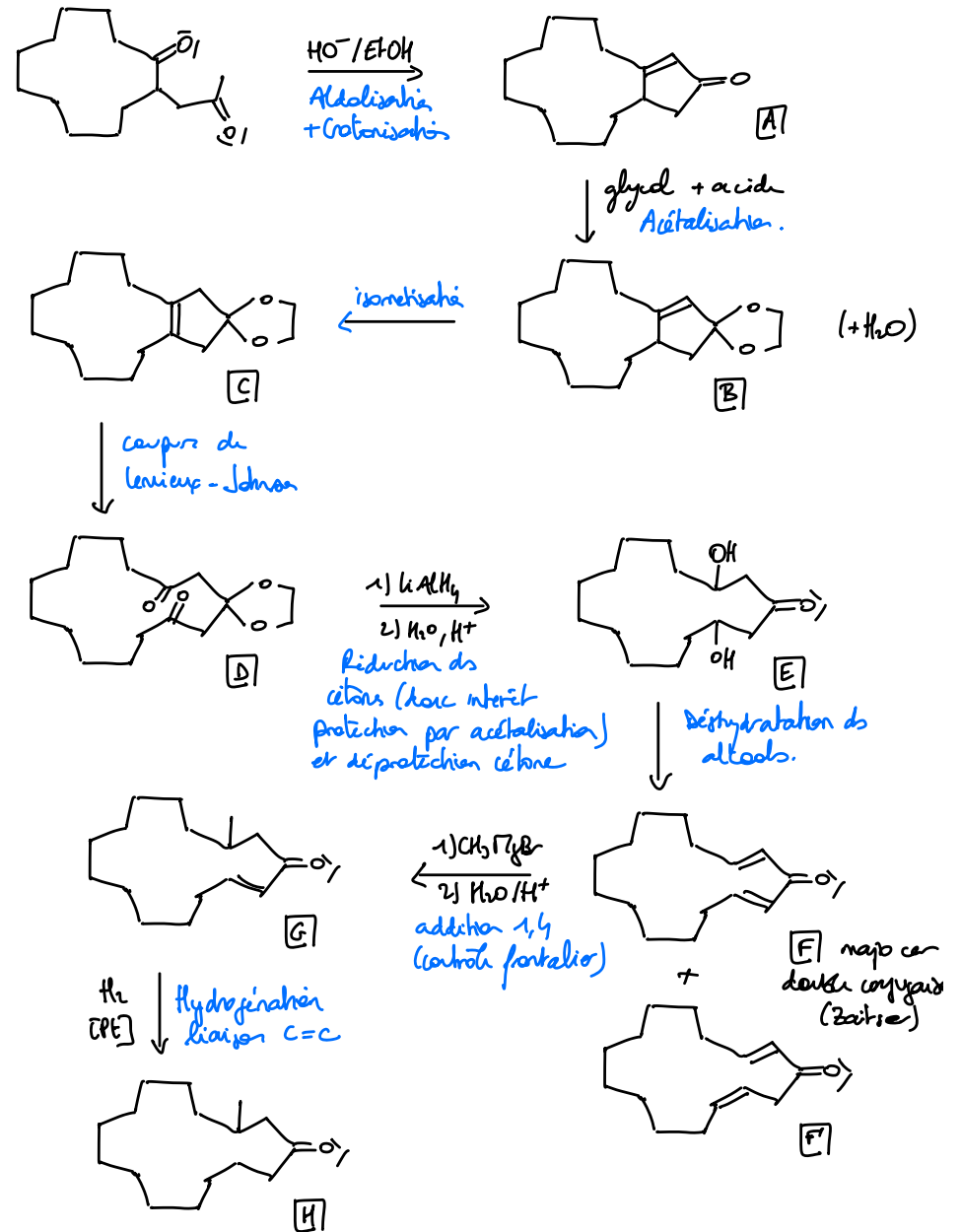
$$\Rightarrow \begin{cases} x_c = 1/2,6 \\ x_e = 1,6/2,6 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} 39\% \text{ dicétone} \\ 61\% \text{ end.} \end{cases}$$



La dicétone de l'exercice peut paraître analogue à la penta-2,4-dione mais l'impossibilité d'avoir 1 structure plane par l'end (car l'énolate si on envisage un mécanisme réactionnel à milieu basique) empêche le passage à l'end.

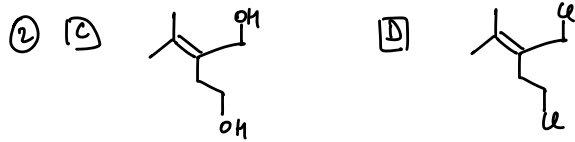


9. SYNTHÈSE DE LA MUSCONE.

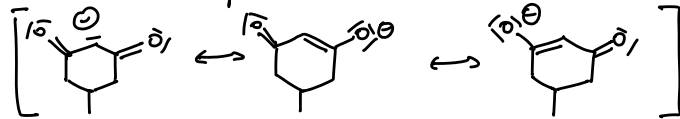


10 - SYNTHÈSE DE β -VETIVONE.

① Alkylation plus cotérisation de 4 avec la propanone.
 ⇒ base nécessaire : EtO^- (éthoxide de sodium) de EtOH
 pour éviter de transformer l'ester.

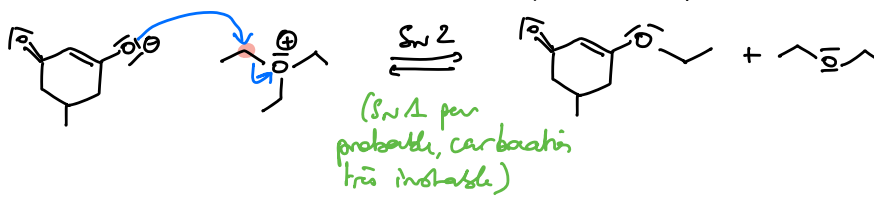


③ l'atome d'hydrogène entre les 2 groupes carbonyles est + acide
 (délocalisation + importance dans l'équilibre).

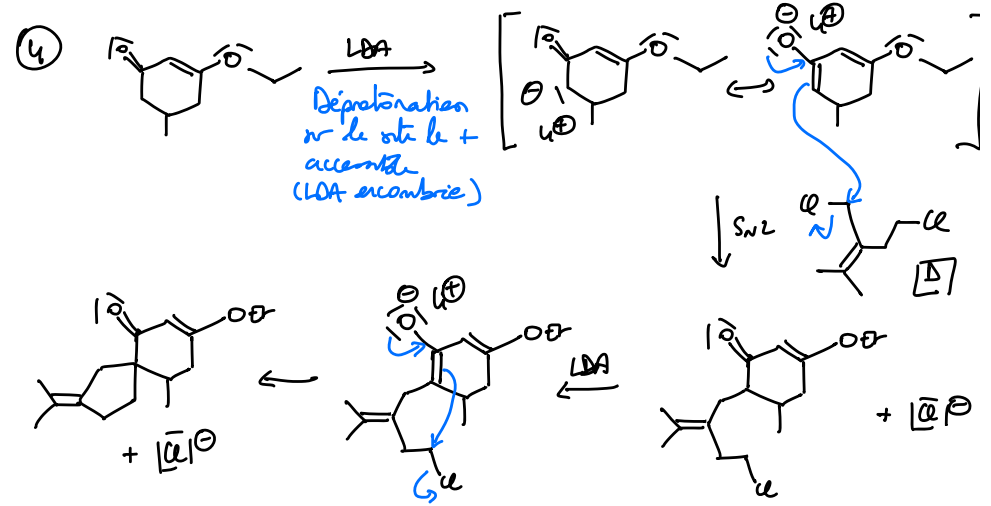


Et_3O^+ correspond à CC[O+]C : sites carbonés électrophiles ($\text{O}^- \rightleftharpoons \text{O}^+$)

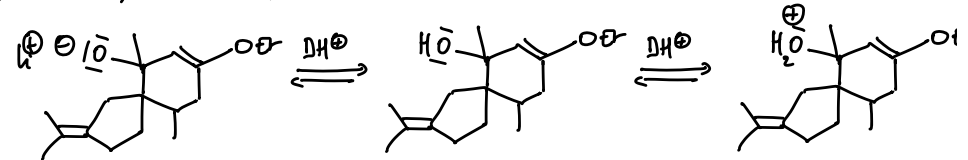
se comporte de manière analogue à 1 halogénoalcane
 (mais le groupe partant est l'éthoxydiéthyle facile à éliminer par distillation simple (rotavap)).



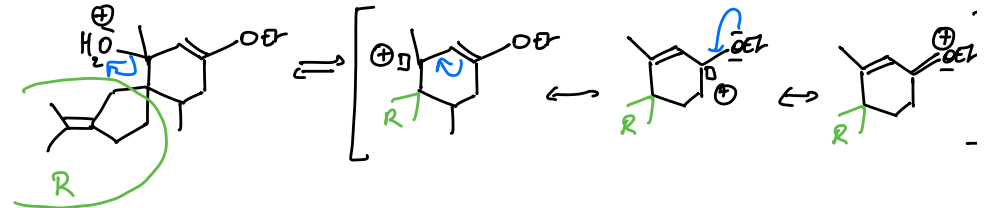
Cette étape sert à protéger le site nucléophile situé entre les 2 groupes carbonyle de manière à alkyler sur le site latéral (+ difficile à former car - acide q- le site central)



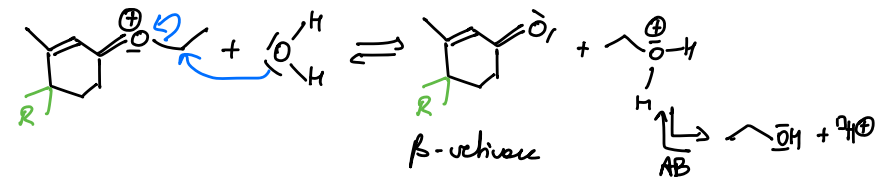
⑤ D'abord, addition 1,2 sur l' α -chlore



Formation d'un carbocation stabilisé par délocalisation après départ de H_2O

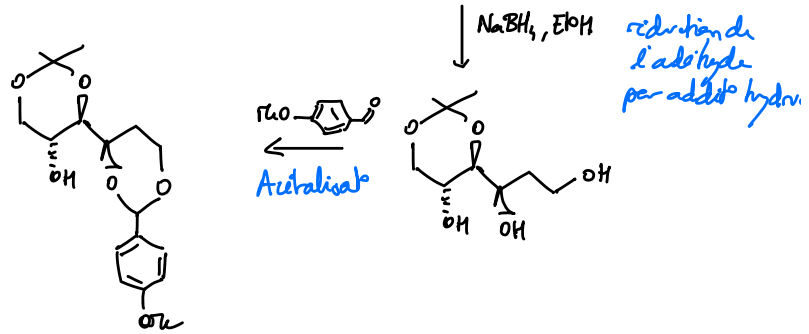
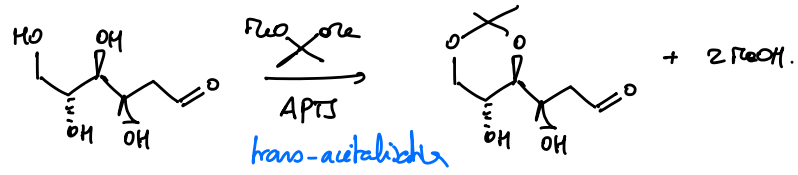


l'car nucléophile réalise une $\text{S}_{\text{N}}2$ sur le groupe éthyle rendu électrophile par sa liaison à 1 atome d'oxygène portant charge positive.

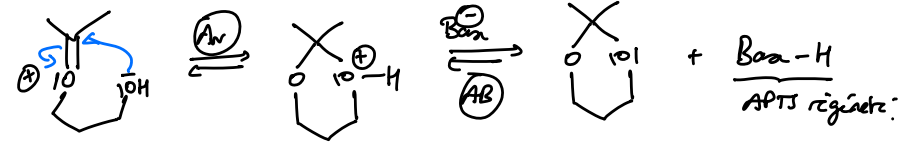
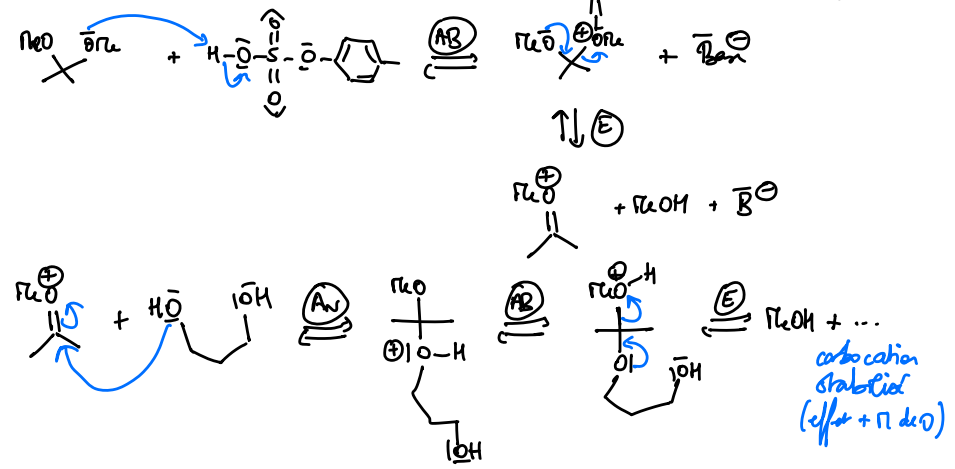


11. SYNTHÈSE DE LA MYORCINE.

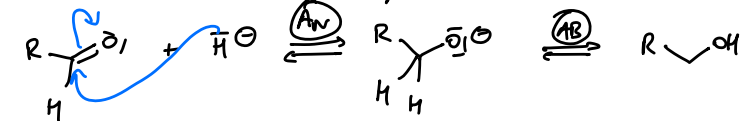
① 2,2-diméthoxypropane ou 1 acétal
 Il sert à protéger les diols de A
 Il se produit une trans-acétalisation (acétal → acétal)



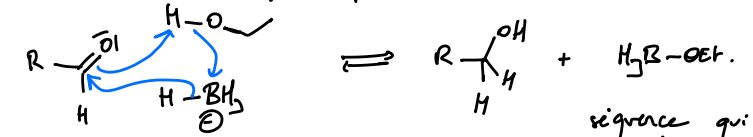
② Mécanisme de la transacétalisation : En utilisant des réactifs simplifiés.



Mécanisme de l'addition d'ion hydruve.



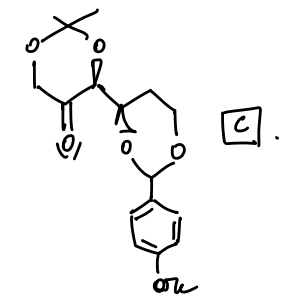
(mécanisme moins simplifié / plus réaliste).



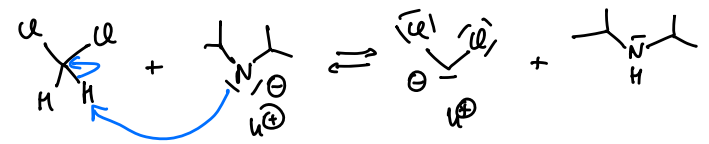
séquence qui peut se répéter tant que le bore est porteur d'hydrure transférable.

③ Oxydation de l'alcool secondaire.

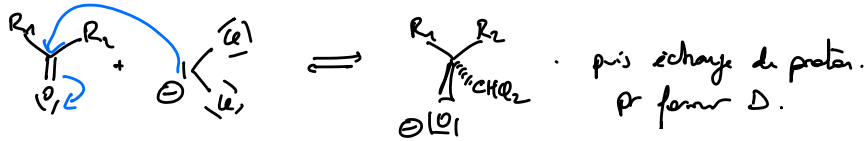
Les étapes précédentes ont servi à protéger ses fonctions d'acétals les alcools qui ne devraient pas être oxydés



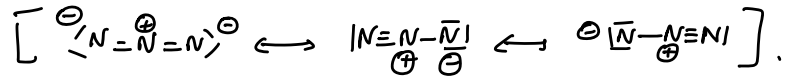
④ LDA déprotonne le dichlorométhane



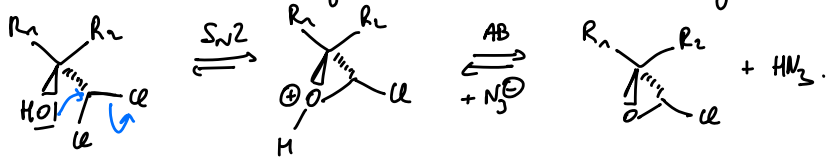
L'addition d'un nucléophile sur une cétone s'effectue avec 1 approche optimale selon l'angle de Burgi-Donity. La face avant est moins accessible : l'addition se fait préférentiellement selon la face arrière. → stéréosélectivité.



⑤ N_3^- : $N_{val} = 3 \times 5 + 1 = 16 \rightarrow 8$ doublets.



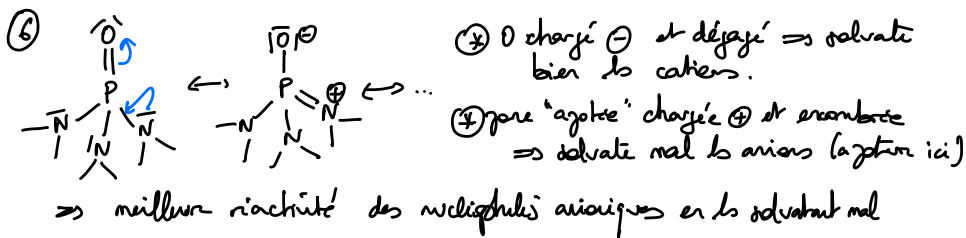
D'abord une substitution nucléophile intra-moléculaire sur l'halogénoalcane



Puis S_N2 (approche dorsale d'où la stéréosélectivité donnée)

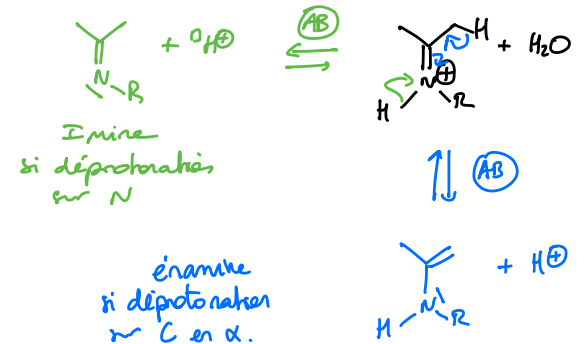
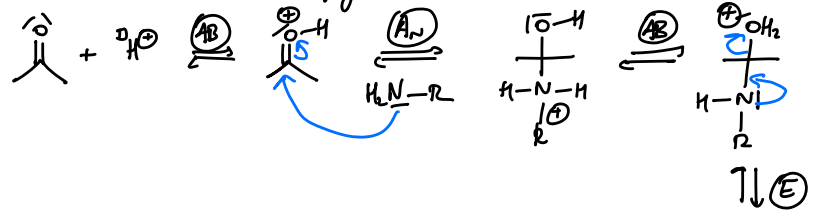


▲ Favp. anti : R-CHO est l'écriture amplifiée d'un aldéhyde et non celle d'un alcool primaire.



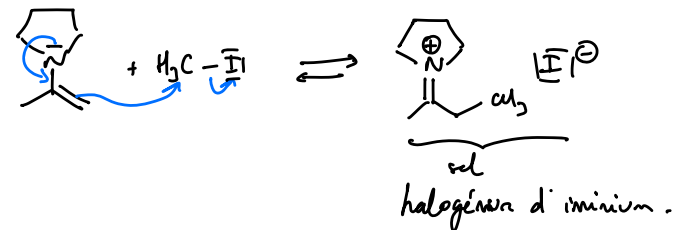
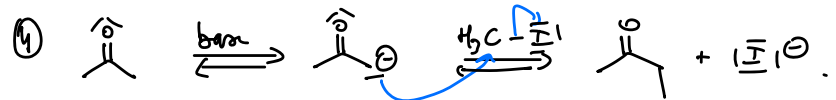
12- UTILISATION D'UNE ENAMINE.

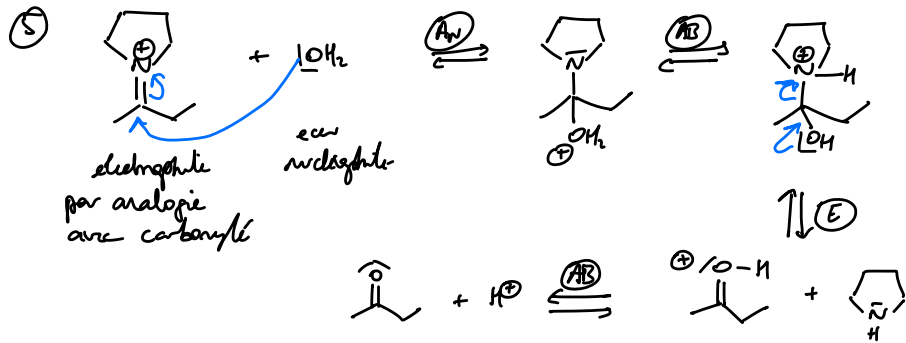
① énamine : amine conjuguée à 1 double liaison C=C.



② l'obtention d'une énamine nécessite que le carbonyl soit enclivable.

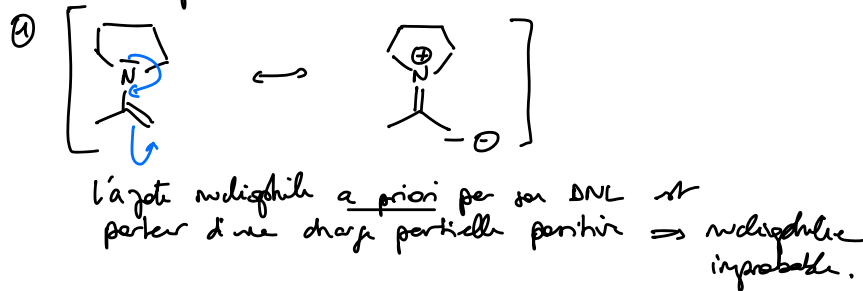
③ l'élimination d'eau par distillation hétéroazeotropique (Dean-Stark) permet d'empêcher le sens inverse (hydrolyse de l'énamine) et de déplacer l'équilibre du sens direct. (cf acétalisation et stérification).





⑥ On obtient le même produit d'alkylation par les 2 voies.
 un problème de réactivité et son caractère ambivalent.
 $\text{C}=\text{O}^- \leftrightarrow \text{C}^--\text{O}$
 qui peut générer un mélange de produits de C et O-alkylation.

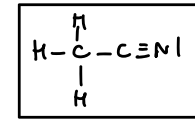
Bien qu'potentiellement ambivalent, l'énamine réagit quasi-exclusivement par son site carboné.



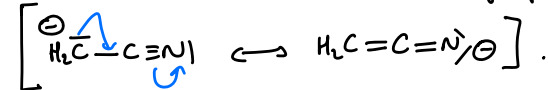
② le caractère encombré de l'ajout dans l'énamine représentée ici rend le site ajuté moins accessible et limite encore plus la liaison avec le site électrophile

13 - UTILISATION D'ACÉTONITRILE.

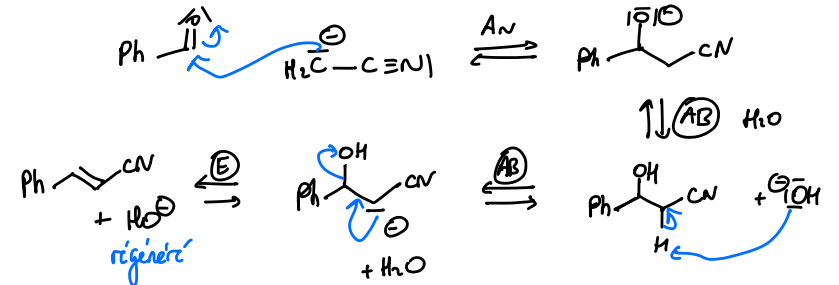
① CH_3CN : $N_{\text{er}} = 4+3+4+5 = 16 \rightarrow 8 \text{ d}$



sa déprotonation sur CH_3 donne 1 base stabilisée par délocalisation.
 (c.a.d. d'1 groupe π -accepteur)



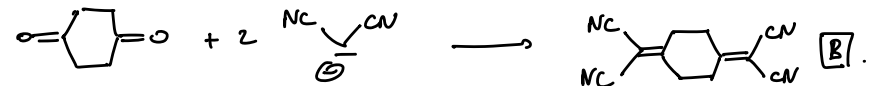
② Après déprotonation de l'acétonitrile par l'ion HO^- (donne de l'eau)



Analogie aldolisation puis hydratation selon le mécanisme E1cb.

③ Idem ① mais base encore plus stabilisée (2 groupes π -accepteur)

④ le malonitrile déprotoné fournit l'anion nucléophile $\text{NC}-\text{C}^--\text{CN}$ qui peut réagir à l'aldolisation sur les 2 groupes carbonés. Vient ensuite une élimination par E1cb.



(analogie avec question ②).

