

Chapitre ORG 09a

Réactivité des énolates et création de liaisons C-C

Sommaire

I. Formation des énolates

- I.1. L'énolate, un carbanion stabilisé
- I.2. Equilibre céto-énolique
- I.3. Déprotonation en α de C=O

II. Alkylation des énolates

- II.1. Réactivité ambivalente des énolates
- II.2. Alkylation en α d'un carbonyle
- II.3. Régiosélectivité

III. Aldolisation-crotonisation

- III.1. Aldolisation non dirigée
- III.2. Aldolisation dirigée
- III.3. Crotonisation

IV. Réaction de Michael

- IV.1. Electrophilie des α -énones
 - IV.2. Addition nucléophile d'un énolate sur une α -énone
 - IV.3. Application : annélation de Robinson
-

Les parties III. et IV. sont traitées dans le document ORG 09b.

Version du 31 octobre 2022.

Créer des liaisons carbone-carbone est un enjeu clé pour le chimiste organicien, qui souhaite obtenir des molécules complexes à partir de réactifs aisément disponibles, souvent de petites chaînes carbonées.

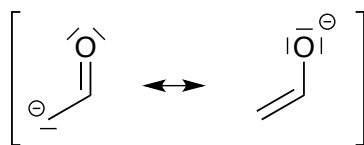
Application 1 Rappeler la méthode majeure de création de liaisons carbone-carbone étudiée en PCSI.

L'atome de carbone est souvent lié à des hétéroatomes plus électronégatifs que lui, il est alors électrophile. Dans ce chapitre, nous allons former un atome de carbone nucléophile sous la forme d'un carbanion, dont la formation est rendue possible par une stabilisation particulière.

I. Formation des énolates

I.1. L'énolate, un carbanion stabilisé

Un carbanion non stabilisé est impossible à former dans les conditions usuelles en chimie organique (rompre une liaison C-H quelconque est associé à un pK_a de l'ordre de 50). L'astuce consiste donc à stabiliser ce carbanion, par exemple en délocalisant la charge. Un groupe mésomère attracteur performant est le groupe carbonyle. La figure suivante montre les formes mésomères qui décrivent cette délocalisation électronique. Il faut que la double liaison carbone-oxygène soit voisine de l'atome de carbone qui porte la charge négative pour que la délocalisation puisse se produire.

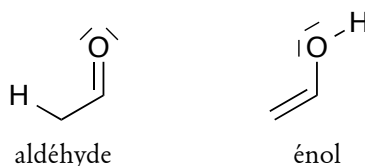


La forme de droite sur la figure précédente est la plus contributive : la charge négative est portée par l'atome d'oxygène, plus électronégatif que l'atome de carbone. Cependant la forme de gauche montre le caractère nucléophile de l'atome de carbone. Nous disposons donc bien formellement d'un carbanion,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

En protonant la forme de gauche sur l'atome de carbone, nous obtenons un aldéhyde. Cette propriété sera exploitée pour la synthèse de ces carbanions : ils seront obtenus en plaçant un composé carbonylé en milieu basique.

Application 2 Représenter les carbanions stabilisés accessibles à partir de la 3-méthylbutan-2-one, et leurs formes mésomères.

Il est également envisageable de protoner l'atome d'oxygène, d'après la forme de droite. Le composé obtenu, représenté figure suivante, est appelé **énol**, pour alcène-alcool, d'après les groupes caractéristiques présents. La base conjuguée (figure précédente) est donc appelée **énolate**.

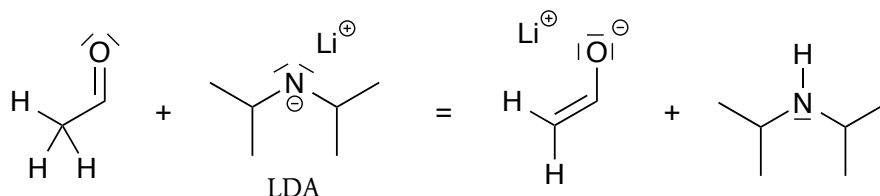


♥ A retenir

Les composés carbonylés peuvent être déprotonés en position α , c'est-à-dire sur un atome de carbone voisin d'une liaison double C=O, pour former des énolates, c'est-à-dire des carbanions stabilisés.

💡 Complément

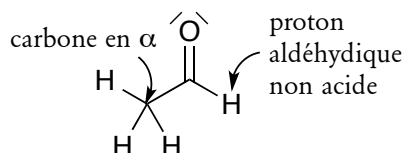
Le pK_a associé au couple cétone / énolate est de l'ordre de 20. Les cétones et les aldéhydes peuvent donc être déprotonés avec une base comme le diisopropylamidure de lithium LDA, de pK_a proche de 36.



Application 3 Représenter le composé obtenu par réaction du LDA, base forte non nucléophile, avec le propanal.

⚠ Attention !

Pour les aldéhydes, ce n'est pas le proton aldéhyde qui réagit, mais bien le proton en α , c'est-à-dire attaché à l'atome de carbone voisin de celui impliqué dans la double liaison avec l'oxygène.

**I.2. Equilibre céto-énolique**


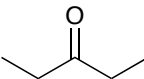
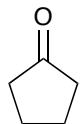
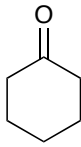
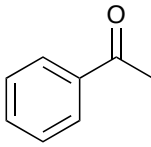
Dans le paragraphe précédent, le composé carbonylé et l'énol ont la même base conjuguée : l'énolate. Il peut donc exister un équilibre entre le composé carbonylé et l'énol. En milieu basique le passage par l'énolate permet de comprendre cet équilibre, mais il existe en fait également en milieu acide.

♥ A retenir

Un composé carbonylé en présence d'acide ou de base (une quantité catalytique suffit) est en équilibre avec l'énol correspondant. Cet équilibre est appelé équilibre céto-énolique.

Le composé carbonylé et l'énol sont deux isomères qui diffèrent par la position d'un atome d'hydrogène, l'équilibre est alors qualifié de **tautomérie** céto-énolique.

Il peut être intéressant de connaître les proportions relatives d'énol et de composé carbonylé, pour mieux se représenter la situation. Le rapport $K^\circ = \frac{[\text{énol}]_{\text{éq}}}{[\text{cétone}]_{\text{éq}}}$ approximatif pour quelques cétones est indiqué dans le tableau suivant¹.

Cétone					
K°	10^{-8}	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}	10^{-7}

Application 4 Représenter les énols correspondant aux cétones du tableau.



A retenir

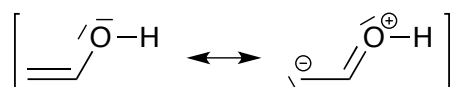
Lorsque l'équilibre céto-énolique est établi, la proportion d'énol est généralement très faible.

Application 5 Une situation remarquable pour laquelle la proportion d'énol est très élevée est pour le phénol (remarquer le nom), dont la forme énol est stabilisée par la présence d'un cycle aromatique (dérivé du benzène, trois doubles liaisons carbone-carbone conjuguées dans un cycle à 6 atomes de carbone) très stable. Nommer le composé carbonylé associé.

La proportion d'énol reste donc généralement très faible. Ce n'est généralement pas un problème puisque l'équilibre est déplacé en permanence si l'énol est consommé par une autre réaction.

Application 6 Expliquer cette dernière phrase.

Cependant, l'énol n'est que faiblement nucléophile : il se comporte comme une double liaison carbone-carbone enrichie en électron par le groupe hydroxyle, mésomère donneur.

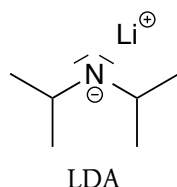


Un meilleur nucléophile est l'énolate, qui est une espèce chargée. C'est pourquoi nous allons par la suite privilégier les milieux basiques, et la déprotonation de composés carbonylés pour former des énolates.

I.3. Déprotonation en α de C=O

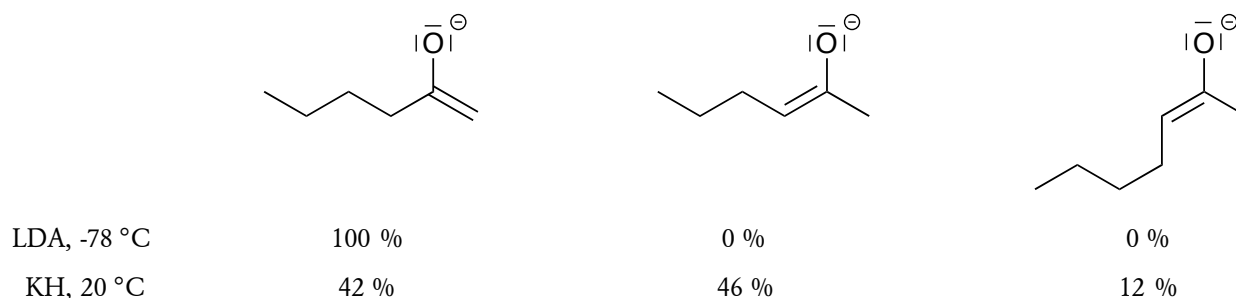
Les énolates sont formés par réaction d'un composé carbonylé avec une base. Celle-ci doit être non nucléophile pour éviter la réaction d'addition nucléophile sur la liaison double carbone-oxygène. En pratique les bases courantes utilisées sont le LDA (diisopropylamide de lithium, base d'un couple de $pK_a = 36$) et l'hydruide de sodium NaH ou de potassium KH (base d'un couple de $pK_a = 33$).

1. F.A. Carey et R.J. Sundberg, *Chimie organique avancée*, tome 1, 3^{ème} éd., De Boeck, 1996, page 420, T.H. Lowry et K.S. Richardson, *Mechanism and theory in organic chemistry*, 3^{ème} éd., Harper, 1987, page 726.



Application 7 Proposer une explication à la faible nucléophilie du LDA.

Lorsque la cétone est dissymétrique, deux énolates sont envisageables, et celui formé majoritairement dépend des conditions opératoires. La figure suivante montre les proportions obtenues pour des conditions expérimentales variables².



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 , la proportion des énolates pour lesquels la double liaison carbone-carbone est plus substituée augmente. Il s'agit d'une situation de changement de **contrôle** : à -78°C , le contrôle est cinétique, le produit est alors qualifié d'**énolate cinétique**, à 20°C il s'agit de l'**énolate thermodynamique** (avec une diastéréoisomérisation *Z/E*).

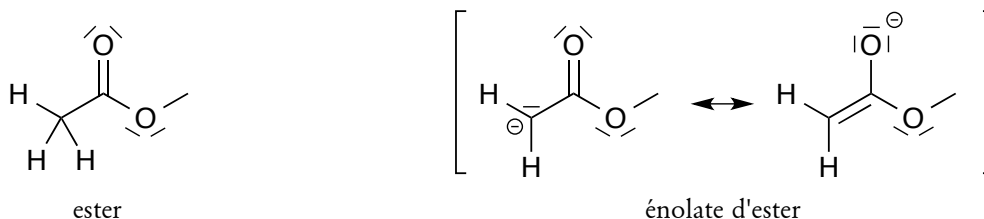
Remarque

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

♥ A retenir

Lorsque plusieurs énolates peuvent être formés, le produit majoritaire dépend du type de contrôle (cinétique ou thermodynamique).

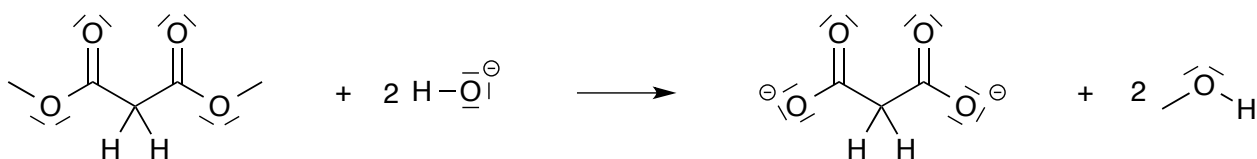
La formation d'énolates est possible sur d'autres composés qui possèdent une liaison double carbone-oxygène, comme un ester. Le produit est alors appelé **énolate d'ester**. Le $\text{p}K_{\text{a}}$ associé à ce couple est de l'ordre de 25^3 .



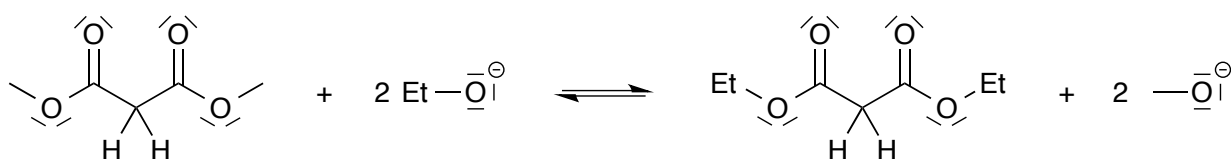
2. F.A. Carey et R.J. Sundberg, *Chimie organique avancée*, tome 1, 3^{ème} éd., De Boeck, 1996, page 412.

3. K.P.C. Vollhardt et N.E. Schore, *Traité de chimie organique*, 4^{ème} éd., De Boeck, 2004, page 879.

Le choix de la base doit également tenir compte de la réactivité nucléophile souvent associée à la réactivité basique. Par exemple déprotoner le malonate de diméthyle avec de la soude est possible du point de vue des pK_a . Mais les ions hydroxyde HO^- réagissent également comme nucléophiles, pour donner lieu à une réaction dite de saponification (ORG 10).



Le même problème se pose pour l'utilisation d'un ion alcoolate : la réaction entre l'ion éthanolate et le malonate de diméthyle conduit à la formation de malonate de diéthyle par réaction de transestérification. Le mélange formé peut engendrer des difficultés expérimentales lors des étapes de séparation, par exemple.



Application 9 Etudier la possibilité de déprotoner le diester précédent avec l'ion méthanolate ($pK_a(\text{MeOH}/\text{MeO}^-) \approx 17$).

♥ A retenir

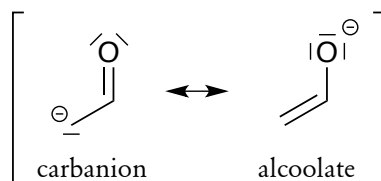
Le choix de la base pour former un énolate ne doit pas tenir compte que du pK_a : il faut également compte de la réactivité nucléophile éventuelle. En particulier l'ion hydroxyde ne doit pas être utilisé sur les esters de manière à éviter leur saponification.

Application 10 Citer d'autres bases qui auraient pu être utilisées pour réaliser la déprotonation précédente.

II. Alkylation des énolates

II.1. Réactivité ambivalente des énolates

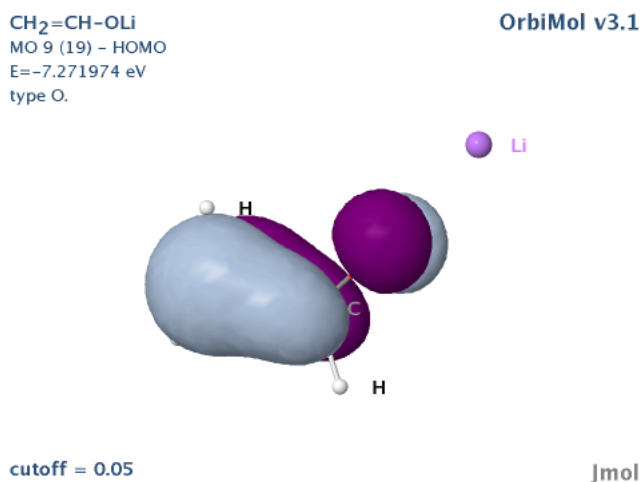
L'écriture des formes mésomères pour un énolate, rappelée ci-dessous montre que deux atomes sont potentiellement nucléophiles : l'atome de carbone en α et l'atome d'oxygène. L'énolate présente alors une réactivité nucléophile dite **ambivalente**.



Application 11 Indiquer comment il est possible de savoir quel atome va réagir sous contrôle frontalier.

Savoir par quel atome l'énolate va réagir avec un électrophile est un problème de régiosélectivité. Sous contrôle frontalier, l'atome le plus nucléophile est celui qui possède le coefficient le plus important en valeur absolue dans l'expression de la HO.

La figure suivante représente la HO de l'énolate issu de l'éthanal⁵. Le plus coefficient est donc porté par l'atome de carbone (l'atome d'oxygène est à droite), l'énolate est nucléophile par l'atome de carbone.

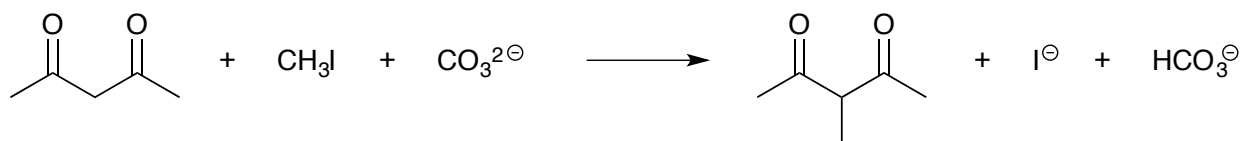


♥ A retenir

L'ion énolate est nucléophile par l'atome de carbone.

II.2. Alkylation en α d'un carbonyle

L'énolate étant nucléophile, il peut donner lieu à une réaction de substitution nucléophile en présence d'un halogénoalcane. Interprétons ainsi la réaction décrite figure suivante⁶.

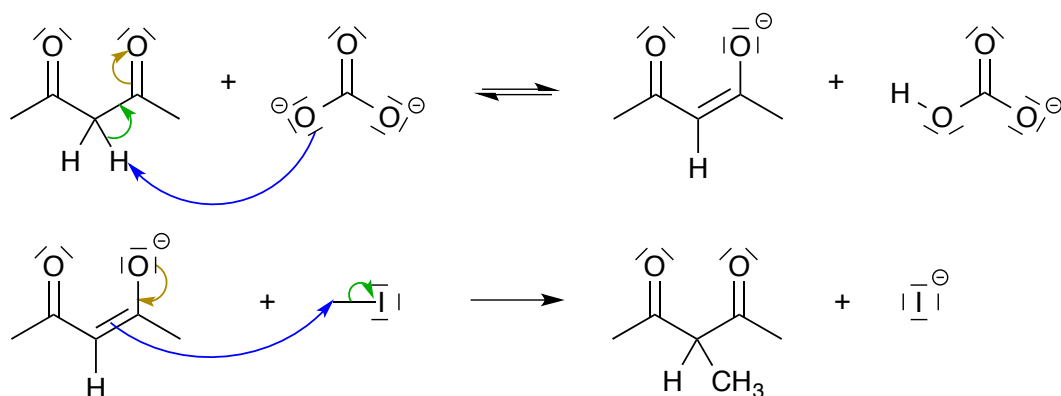


Application 12 Proposer une analyse, et un mécanisme, pour la réaction précédente.

L'ion carbonate CO_3^{2-} est une base faible, qui permet de former de l'énolate dans le milieu. La réaction est limitée, mais cet énolate réagit avec l'iodométhane, dont l'atome de carbone est électrophile, ce qui déplace l'équilibre acido-basique. La réaction avec l'iodométhane est une substitution nucléophile bimoléculaire $\text{S}_\text{N}2$. L'iodométhane étant neutre, il n'y a pas de risque d'élimination compétitive du fait de la basicité de l'énolate.

5. <http://www.lct.jussieu.fr/pagesperso/orbimol/>, P. Chaquin et F. Fuster, OrbiMol, Laboratoire de Chimie Théorique, UPMC Univ Paris 06 - UMR CNRS 7616, Paris.

6. F.A. Carey et R.J. Sundberg, *Chimie organique avancée*, tome 2, 3^{ème} éd., De Boeck, 1997, page 12.



Application 13 Justifier le fait que la déprotonation s'effectue sur le groupe CH_2 centrale et non sur un des groupes CH_3 .

Même si l'énolate est nucléophile par l'atome de carbone, il est d'usage la forme mésomère prépondérante dans les mécanismes (les rapports de CC(IN)P PC 2004 et 2010 le mentionnaient explicitement).

La réaction a donc permis d'ajouter une chaîne carbonée, elle est donc appelée **alkylation de l'énolate**. Comme c'est l'atome de carbone qui réagit pour l'énolate, et non l'atome d'oxygène, la réaction est même appelée **C-alkylation**.

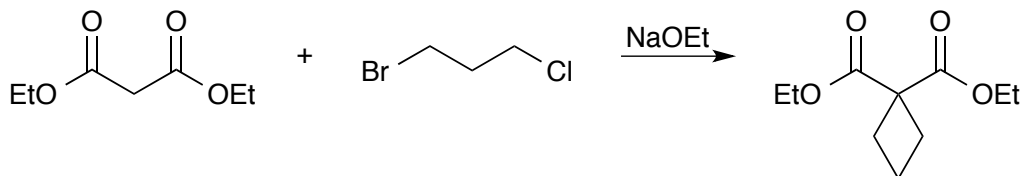
♥ A retenir

Les énolates peuvent effectuer des C-alkylations par réaction avec un halogénoalcane (réactions de type $\text{S}_{\text{N}}2$).

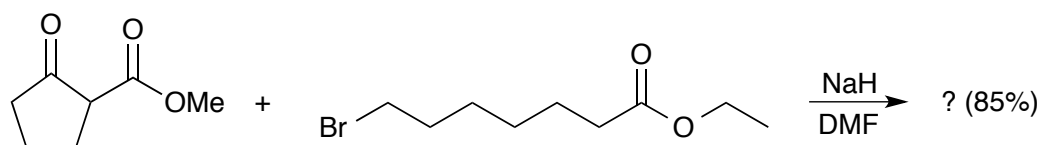
Le produit possède également un atome d'hydrogène central acide, et il est donc possible de réitérer ce processus pour ajouter une deuxième chaîne alkyle.

Application 14 Nommer le produit de diméthylation.

Cela a notamment conduit à une variante pour laquelle la deuxième substitution nucléophile est intramoléculaire, comme indiqué figure suivante (l'équation montre simplement le produit et n'est pas équilibrée, c'est un abus courant).



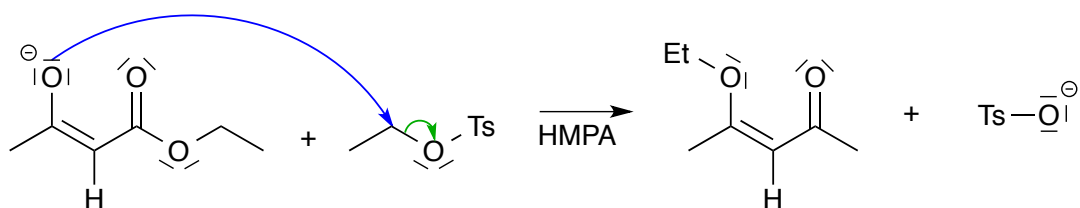
Application 15 Quel est le produit organique de la réaction suivante⁷ ?



7. F.A. Carey et R.J. Sundberg, *Chimie organique avancée*, tome 2, 3^{ème} éd., De Boeck, 1997, p. 12.

II.3. Régiosélectivité

Les énolates sont nucléophiles par l'atome de carbone, et donnent donc généralement lieu à une réaction de C-alkylation. Parfois, ils réagissent par l'atome d'oxygène, pour donner lieu à une O-alkylation.

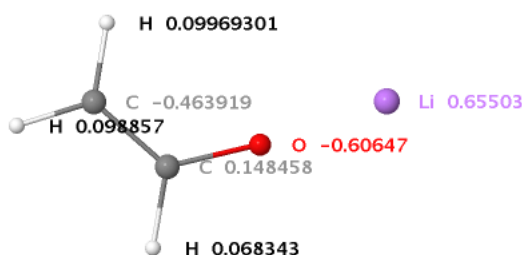


Le produit de O-alkylation précédent est obtenu à 88%⁸, celui de C-alkylation 11%, le dernier % étant le produit de dialkylation sur le carbone. HMPA est le nom du solvant, comme souvent lorsqu'une indication est portée en-dessous de la flèche réactionnelle. Les proportions entre produits de C-alkylation et O-alkylation (et la nature du produit majoritaire) dépendent du solvant, mais aussi du groupe nucléofuge (ici TsO⁻) ou encore du contre-ion de l'énolate.

Ces résultats s'interprètent par le fait que la réaction n'est alors plus sous contrôle frontalier. En effet, si nous regardons les charges partielles déterminées par un calcul de chimie quantique, c'est l'atome d'oxygène qui porte la plus grande charge partielle négative, comme indiqué figure suivante⁹. Sous contrôle de charge, les énolates donnent lieu à des O-alkylations. Le solvant en favorisant plus ou moins la séparation entre l'énolate et le contre-ion change la sélectivité de la réaction (le HMPA solvate l'ion lithium, ce qui laisse "nue" la charge portée par l'atome d'oxygène).

CH₂=CH-OLi

OrbiMol v3.1



Jmol

♥ A retenir

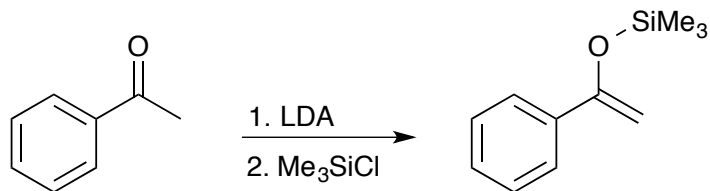
Sous contrôle frontalier, les énolates effectuent des C-alkylations, mais sous contrôle de charge c'est la O-alkylation qui prédomine. Sauf indication contraire, le contrôle considéré sera frontalier.

8. F.A. Carey et R.J. Sundberg, *Chimie organique avancée*, tome 2, 3^{ème} éd., De Boeck, 1997, p. 24.

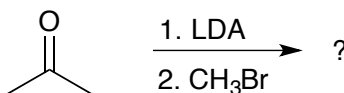
9. <http://www.lct.jussieu.fr/pagesperso/orbimol/>, P. Chaquin et F. Fuster, OrbiMol, Laboratoire de Chimie Théorique, UPMC Univ Paris 06 - UMR CNRS 7616, Paris.

 **Complément**

Un cas courant de réaction par l'atome d'oxygène concerne les silylations, c'est-à-dire les réactions avec des composés du silicium, pour conduire à des éthers d'énols silylés, qui servent par exemple de groupements protecteurs des alcools (TMS, TBS, TBDPS, TIPS, ...).



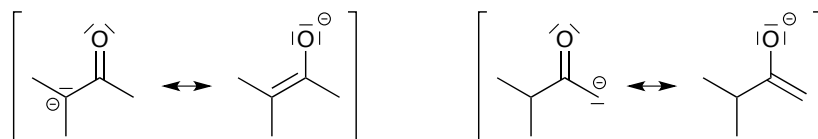
Application 16 En tenant compte de la réactivité ambivalente des énolates, représenter les différents produits possibles pour la réaction suivante (la polyalkylation sera négligée), et indiquer le majoritaire sous contrôle frontalier.



Corrections

Application 1 L'addition nucléophile d'un organomagnésien mixte sur un composé carbonylé.

Application 2 Deux énolates peuvent être formés, car la cétone est dissymétrique.



Attention, ce sont bien deux molécules distinctes, il n'y a pas de flèches de mésomérie entre les deux structures.

Application 5 Cyclohexa-2,4-diène

Application 6 Le quotient réactionnel $Q_r = \frac{[\text{énol}]}{[\text{cétone}]}$ est en permanence inférieur à K° car l'énol est consommé par une autre réaction. Le système évolue donc en permanence en consommant de la cétone pour former de l'énol.

Application 7 Les deux groupes isopropyle entraînent une forte gêne stérique qui diminue la nucléophilie de l'azote.

Application 8 Compte-tenu du pK_a de l'ordre de 10, l'ion hydroxyde (pK_a associé : 14) présent dans la soude peut suffire.

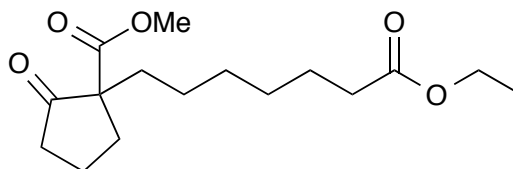
Application 9 L'ion méthanolate est une base assez forte pour déprotoner le diester. La réactivité nucléophile de l'ion méthanolate n'est pas un problème, puisque l'ester final après transestérification et l'ester initial sont identiques. L'ion méthanolate est donc une base envisageable.

Application 10 Il est possible d'utiliser des bases fortes non nucléophiles comme le LDA ou l'ion *tert*butanolate, ou éventuellement une base faible non nucléophile comme l'ion carbonate CO_3^{2-} .

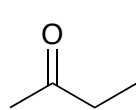
Application 13 La base conjuguée est plus stabilisée par la délocalisation électronique, il est possible d'écrire une forme mésomère en plus.

Application 14 3,3-diméthylpentane-2,4-dione

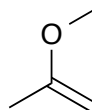
Application 15 L'hydrure déprotone préférentiellement le β -cétoester, dont la base conjuguée est stabilisée.



Application 16 La cétone étant symétrique un seul énolate est possible.



C-alkylation
majoritaire



O-alkylation
minoritaire