

Réactivité nucléophile des énolates

Plan du chapitre

I. Réactivité en α du groupe carbonyle

I.1. Ion énolate

I.2. Tautométrie céto-énolique

I.3. Généralisation à d'autres carbanions stabilisés

II. Réaction des énolates sur les halogénoalcanes : C-alkylation

II.1. Conditions expérimentales et mécanisme

II.2. Régiosélectivité

III. Réactions des énolates sur les dérivés carbonylés: aldolisation

III.1. Aldolisation non dirigée

III.2. Aldolisation croisée dirigée

III.3. Crotonisation

III.4. Généralisation à d'autres carbanions stabilisés

IV. Réaction des énolates sur les-énones

IV.1. Réactivité électrophile des-énals (α -énones)

IV.2. Réaction de Michael

IV.3. Généralisation à d'autres carbanions stabilisés

Les organomagnésiens mixtes permettent la création d'une liaison C-C par la réaction entre un carbone nucléophile et un carbone électrophile.

Nous allons nous intéresser à une autre famille de réactifs présentant un carbone nucléophile, les énolates, qui sont des carbanions stabilisés. Ceux-ci offrent l'avantage d'être plus faciles à manipuler et aussi plus sélectifs.

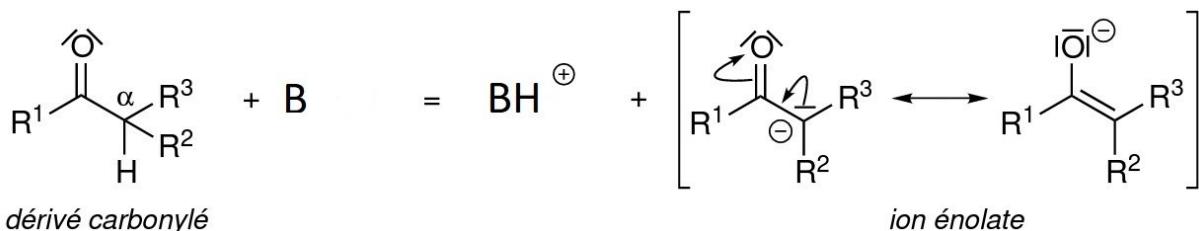
I. Réactivité En A Du Groupe Carbonyle

I.1. Ion Énolate

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 énolisable est nommée ion énolate. Ce carbanion stabilisé est utilisé en tant que réactif nucléophile dans les synthèses.

Acidité de l'hydrogène en α du groupement carbonyle

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.



Le pK_a du couple dérivé carbonylé/énolate est d'environ **20** alors que celui du couple RH/RMgBr est d'environ 40-50.

Application 1 : 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 : **$pK_a(RH/RLi) \sim 60$**

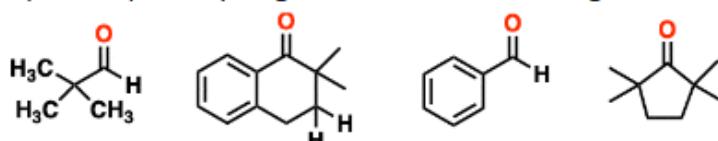
Remarque: Les énolates sont indifféremment représentés sous l'une ou l'autre forme mésomère mais la forme possédant la charge négative sur l'oxygène est plus représentative.

Réorganisation de la géométrie suite à la déprotonation

L'atome de carbone porteur de l'hydrogène labile est tétragonal (AX₄) dans le dérivé carbonylé. La formation de l'énolate par déprotonation entraîne une modification locale de la géométrie puisque ladélocalisation électronique nécessite une planéité locale (recouvrements π). Tout ce qui empêche cette réorganisation annule l'acidité du carbonylé, la base ne pouvant alors être stabilisée par délocalisation électronique.

Tous les dérivés carbonylés ne sont pas énolisables !

- 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) :



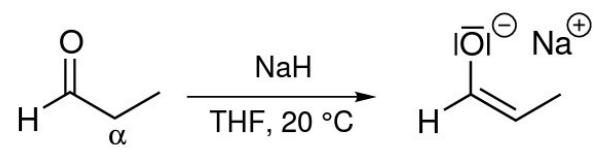
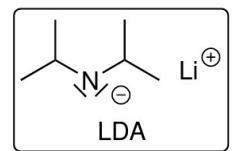
Formation de l'ion énolate

Suivant les réactions ultérieures qui utiliseront l'énolate, il peut être nécessaire de réaliser une déprotonation totale ou partielle du dérivé carbonylé.

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 (NaNH_2 ou LDA) ($pK_a \sim 36$) sont des bases adaptées.
- Les réactions sont menées dans des solvants aprotiques anhydres (THF, éther diéthylique, ...).



Application 2 : Justifier que les organométalliques (organolithiens, organomagnésiens, ...) ne peuvent pas être utilisés pour déprotoner un dérivé carbonylé alors qu'ils disposent d'une basicité suffisante.

Les ions hydroxydes HO^- sont parfois employés (soude, potasse) mais la formation de l'énolate n'est pas quantitative. Un déplacement de l'équilibre ultérieur permet parfois d'obtenir un rendement correct (cf. aldolisation simple, plus loin).

Réaliser une déprotonation partielle

Une base 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 carbonylé.

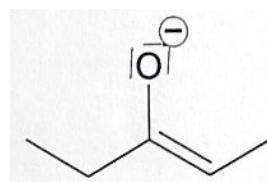
- Des bases telles que l'hydroxyde de sodium NaOH ou de potassium KOH dans l'eau ou l'éthanol peuvent être utilisées. De même, l'éthanolate de sodium EtONa dans l'éthanol est un choix adapté pour une déprotonation partielle.

Application 1

On souhaite former l'énolate suivant :

Proposer les réactifs et les conditions expérimentales pour :

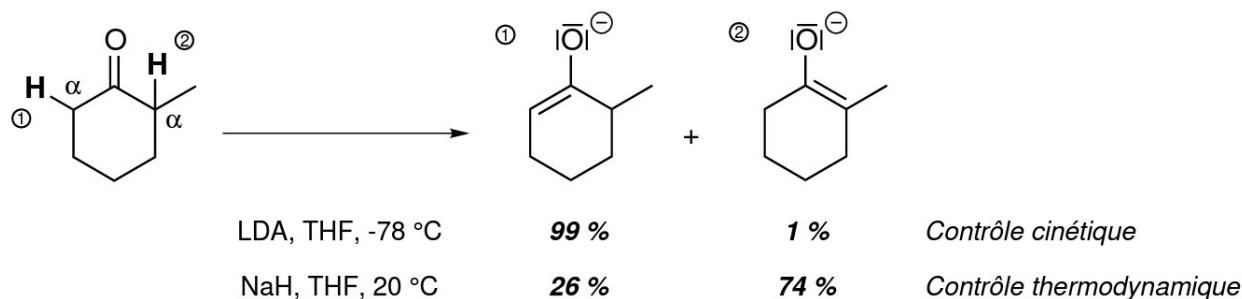
- Le former de manière quantitativement
- Le former en proportion catalytique



Remarque: Les amidures alcalins (KNH_2 , NaNH_2) ou les organolithiens (BuLi), trop nucléophiles, sont très peu employés.

Régiosélectivité

Dans le cas d'une cétone **dissymétrique**, deux énolates peuvent être obtenus. On peut favoriser l'un ou l'autre en jouant sur le **contrôle cinétique** ou **thermodynamique**.



Énolate cinétique vs énolate thermodynamique

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

À **température plus élevée**, en présence de **bases plus faibles** et introduites **en défaut**, l'énonate majoritaire est l'énonate de plus stable : il est qualifié **d'énonate 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 :

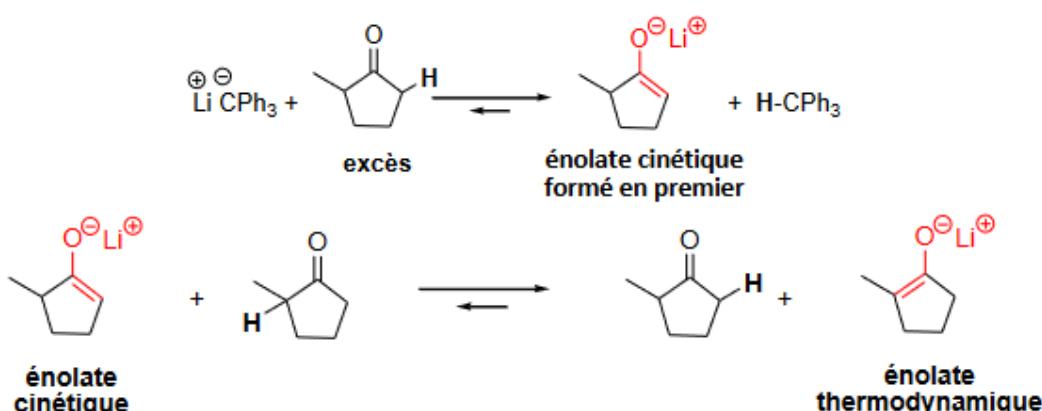
L'énonate **cinétique** est **toujours** l'énonate **formé en premier**. Si on souhaite qu'il soit l'énonate majoritaire, il faut donc « figer » le système en empêchant sa reprotonation (réaction en sens inverse) car cela pourrait contribuer, à terme, à installer un équilibre chimique entre le dérivé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

Ainsi, les **solvants protiques** (eau, éthanol, ...) sont proscrits si l'on souhaite former l'énonate cinétique, mais ils sont privilégiés si l'on souhaite former l'énonate **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'énonate thermodynamique.

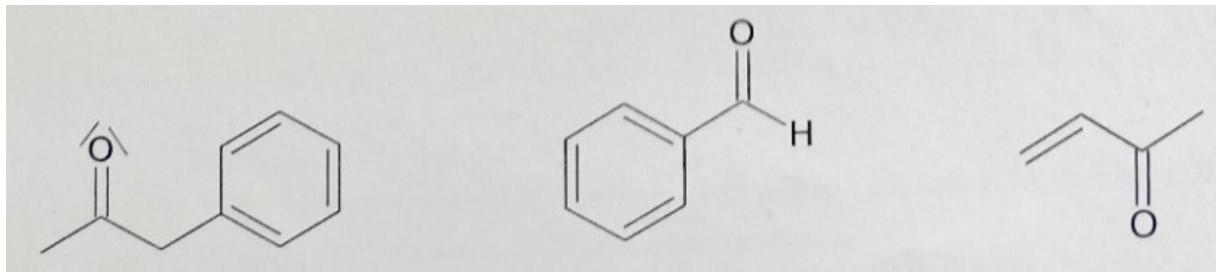
Par conséquent, l'ordre d'introduction des réactifs est un facteur à prendre en compte dans la stratégie d'orientation du système vers l'un ou l'autre des énolates :

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

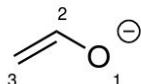


Application 2

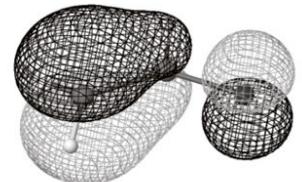
Pour chaque composé suivant, préciser s'il est énolisable et, si c'est le cas, dessiner les énolates possibles en précisant l'énolate cinétique et l'énolate thermodynamique :

**Réactivité nucléophile**

L'ion énolate est un nucléophile **ambidente**. Il possède **deux sites nucléophiles** que l'écriture de formes mésomères permet de localiser.

Application 3 : identifier les 2 sites nucléophiles des énolates.

	C^3	C^2	O^1
Charge	-0,46	0,15	-0,61
Coefficient dans la HO	0,82	0,23	-0,53



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

- Sous contrôle cinétique **orbitalaire**, le site nucléophile est le **carbone C^3** (plus gros coefficient dans la HO): on parle de **C-réactivité**;
- Sous contrôle cinétique **de charge**, le site nucléophile est l'**oxygène O^1** (charge négative la plus forte): on parle de **O-réactivité**.
- Sous contrôle **thermodynamique**, le produit majoritaire est celui mettant en jeu la nucléophilie du **carbone C^3** . En effet, le produit conservera la liaison $C=O$ plus forte que la liaison $C=C$ qui serait conservée dans le produit issu de la réactivité nucléophile de l'oxygène O^1 .

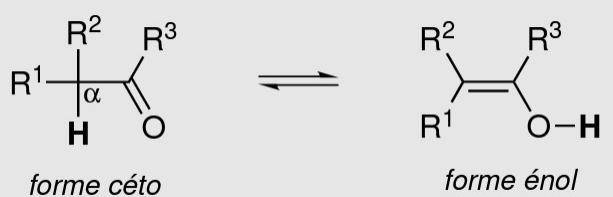
I.2. Tautomérie Céto-énolique

Des études spectroscopiques montrent que certains dérivés carbonylés sont en équilibre avec une forme moléculaire ne présentant pas le motif $C=O$ mais un motif O-H et un motif $C=C$.

Équilibre de tautomérie céto-énolique

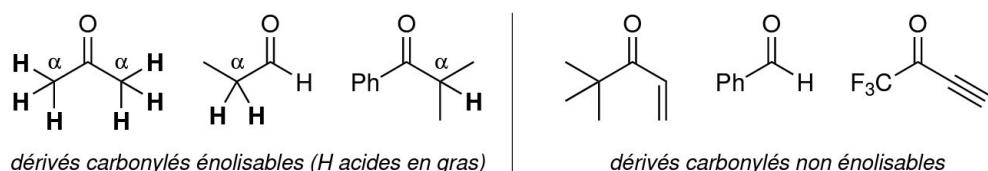
On appelle tautomérie un équilibre chimique entre deux isomères de constitution qui se produit par migration d'un atome d'hydrogène accompagné d'un changement de localisation d'une double liaison.

L'équilibre de tautomérie céto-énolique est donc l'équilibre entre un dérivé carbonylé, appelé «forme céto» et un isomère de constitution, appelé «forme énol».



Seuls les dérivés carbonylés possédant au moins un hydrogène en position α sur un carbone

tétrédrique peuvent subir l'équilibre céto-énolique. Ils sont énolisables.

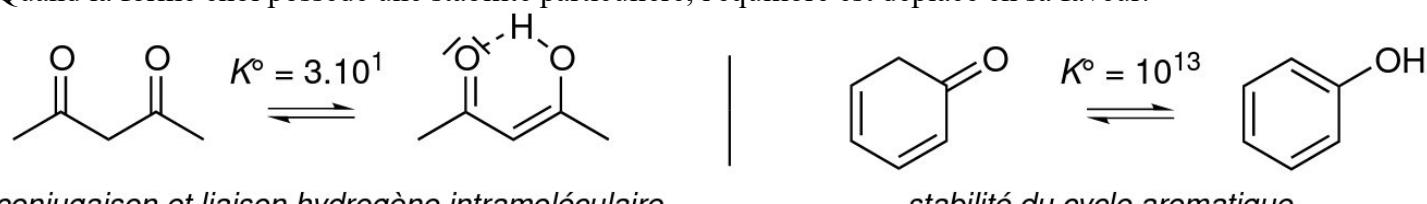


Position de l'équilibre céto-énolique

En général, l'équilibre est très déplacé vers la forme céto car la liaison C=O est plus forte que la liaison C=C.



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

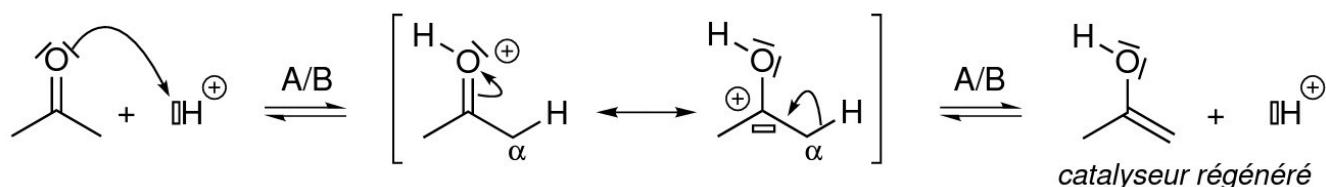


conjugaison et liaison hydrogène intramoléculaire

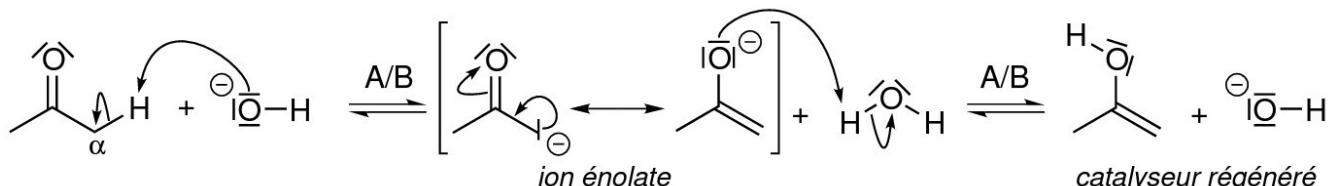
stabilité du cycle aromatique

Mécanisme de l'équilibre céto-énolique L'équilibre céto-énolique est catalysé :

par les acides:



par les bases:



L'équilibre céto-énolique est sous contrôle thermodynamique, c'est la stabilité des formes énol et carbonyle qui va définir la proportion de forme énol

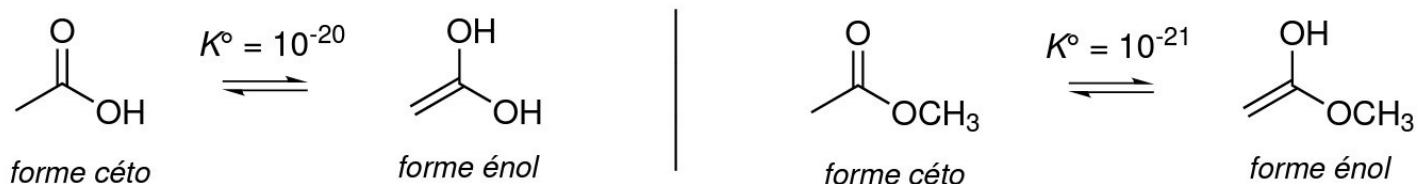
Application 4 : On donne les énergies de liaisons de la forme cétonne et de la forme énol d'une même cétone (en $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$). Quelle est la forme la plus stable ?

				total
Forme cétonne	C-H : 440	C-C : 350	C=O : 720	1510
Forme énol	O-H : 500	C=C : 620	C-O : 380	1500

De manière générale, la cétone (ou l'aldéhyde) est plus stable que l'énol correspondant. Certains énols, très

stables ne peuvent toutefois pas être négligés.

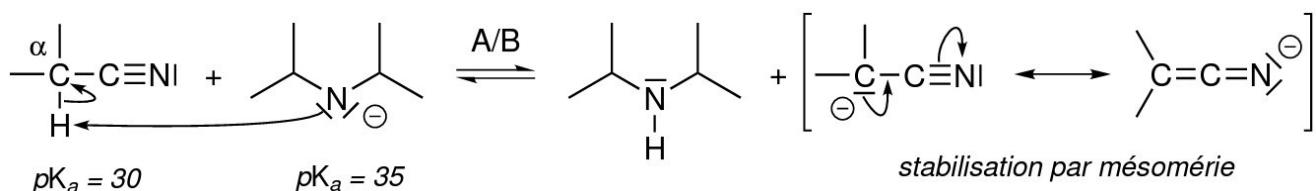
L'équilibre de tautomérie est généralisable aux dérivés d'acide carboxylique.



I.3. Généralisation à D'autres Carbanions Stabilisés

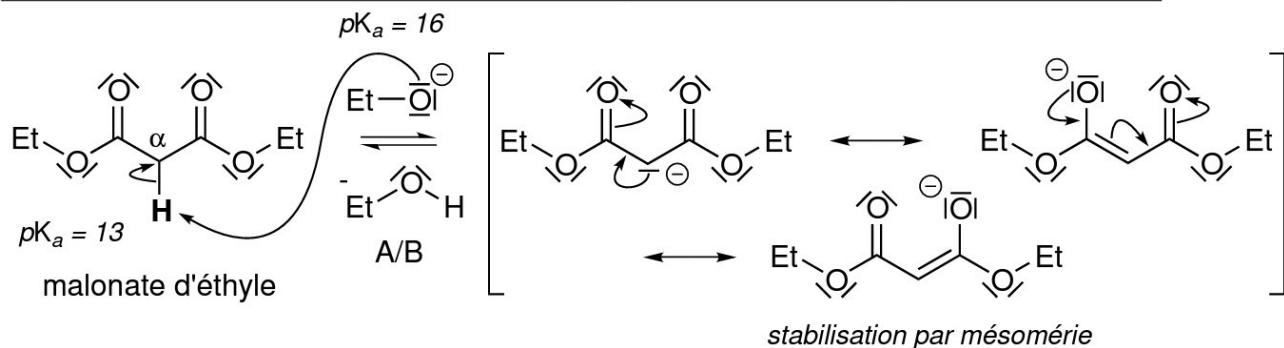
Il y a une **acidité particulièrement grande** pour tout proton placé en α d'un substituant **mésomère attracteur**. Les bases conjuguées, appelées aussi énolates, sont **stabilisées par l'effet -M**.

Composé (forme acide)	$\begin{array}{c} \text{---C---C---O} \\ \quad \backslash \\ \text{H} \quad \text{NR}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{---C---C---O} \\ \quad \backslash \\ \text{H} \quad \text{OR} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{---C---C---\equiv N} \\ \quad \backslash \\ \text{H} \quad \text{---} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{---C---C---O} \\ \quad \backslash \\ \text{H} \quad \text{R} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{---C---C---O} \\ \quad \backslash \\ \text{H} \quad \text{Cl} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{---C---C---O} \\ \quad \backslash \\ \text{H} \quad \text{NO}_2 \end{array}$
pK_a	≈ 30	≈ 25	≈ 25	≈ 20	≈ 16	≈ 10



Dans le cas d'un **proton placé en α** de plusieurs substituants **mésomères attracteurs (-M)**, l'acidité est accrue car la base conjuguée est encore plus stabilisée par mésomérie. Un **alcoolate** ou l'**ion hydroxyde** sont parfois assez basiques pour une déprotonation quantitative.

Composé (forme acide)	$\begin{array}{c} \text{RO---C---\alpha---C---OR} \\ \quad \backslash \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R}'\text{---C---\alpha---C---OR} \\ \quad \backslash \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R---C---\alpha---C---R'} \\ \quad \backslash \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$
pK_a	≈ 13	≈ 11	≈ 9



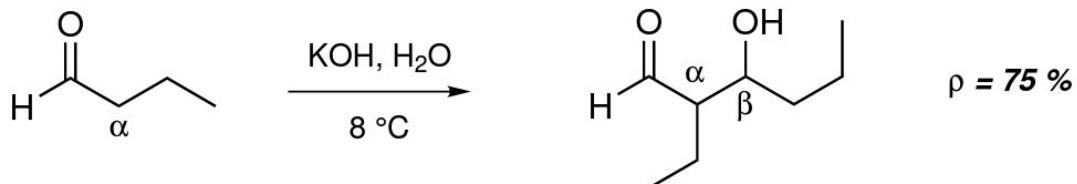
Dans le cas d'un diester comme le malonate d'éthyle, il ne faut pas employer l'**ion hydroxyde** pour éviter les réactions de **saponification** ni employer un autre alcoolate que l'**éthanolate** pour éviter les réactions de **transestérification**.

II. Réactions Des Énolates Sur Les Dérivés Carbonylés: Aldolisation

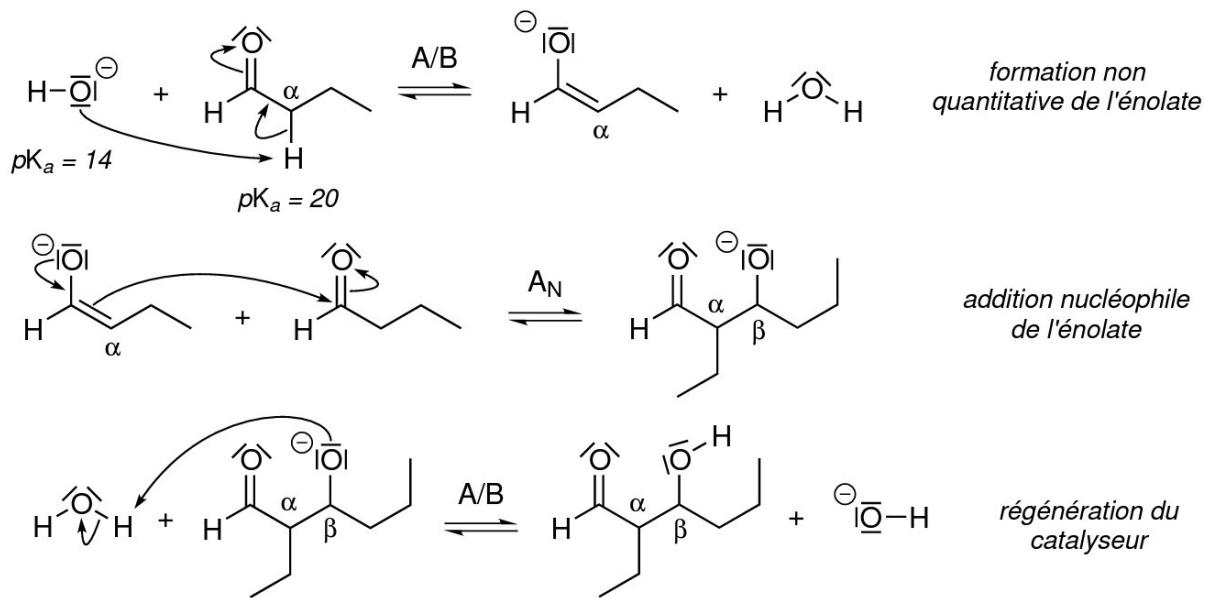
II.1. Aldolisation Non Dirigée

Aldolisation simple

L'aldolisation simple est la réaction d'un **dérivé carbonylé énolisable** sur une molécule identique conduisant à un β -hydroxyaldehyde (**aldol**) ou à une β -hydroxycétone (**cétol**). Elle nécessite la présence **catalyseur basique relativement faible** tels que les **ions hydroxyde HO^-** ou un **alcoolate RO^-** .

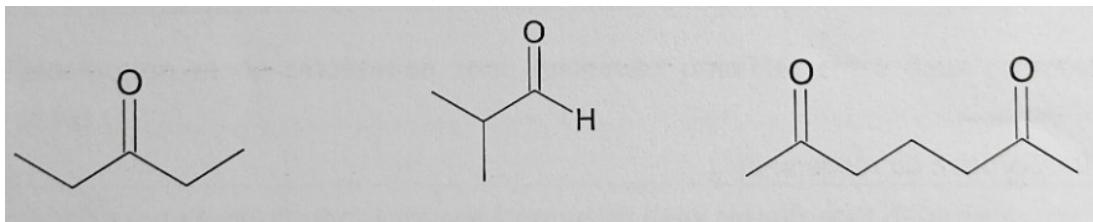


Mécanisme



Remarque: La réaction inverse est appelée rétroaldolisation.

Application 5 : Représenter le produit issu de l'aldolisation (ou de la cétolisation) des composés suivants



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



$K^\circ > 1 ; r = 60 \%$ Faiblement exothermique	$K^\circ < 1 ; r = 6 \%$ Faiblement endothermique
--	--

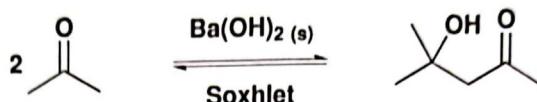
Dans le cas des **aldols**, l'équilibre est plutôt **en faveur des produits**, ce qui donne de bons rendements. L'équilibre de formation des **cétols** est par contre plutôt **en faveur des réactifs** car les cétols sont très contraints stériquement. Les rendements sont donc assez faibles.

L'aldolisation est donc plus rapide et plus favorable thermodynamiquement que la cétolisation

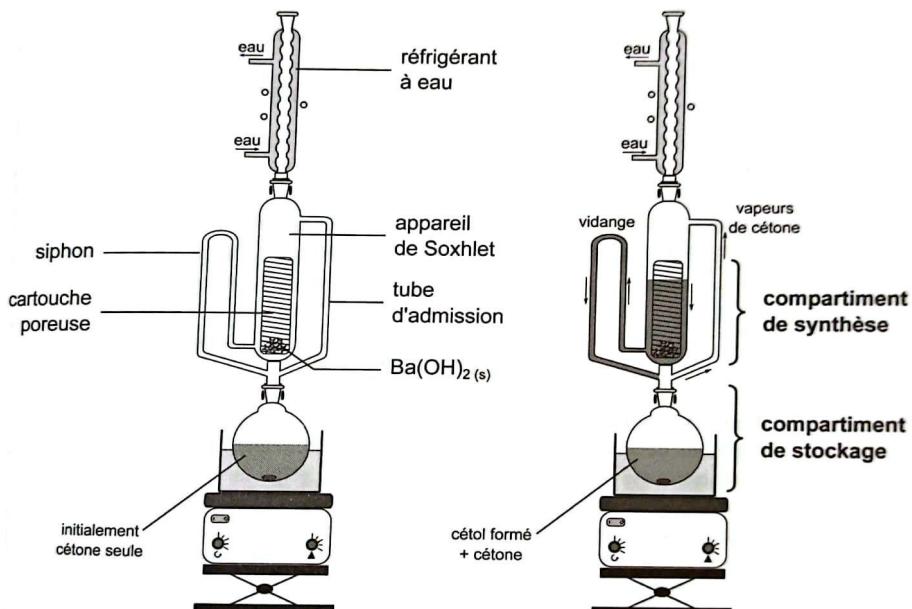
Conditions expérimentales

Dans le cas des cétols (et des aldols), il est possible de **déplacer l'équilibre** à l'aide d'un **appareil de Soxhlet**.

Illustrons son fonctionnement sur la réaction de cétolisation suivante :



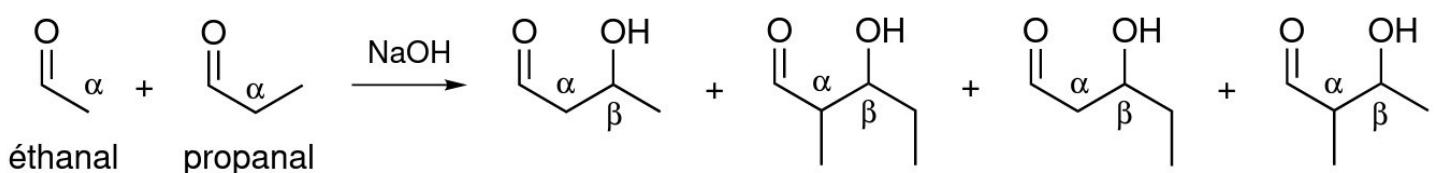
- L'hydroxyde de baryum $\text{Ba(OH)}_{2(s)}$ (catalyseur solide basique) est placé dans la cartouche poreuse disposée dans le corps de l'appareil de Soxhlet : c'est le **compartiment de synthèse**. La propanone (réactif) est introduite dans le ballon: c'est le **compartiment de stockage**.
- La propanone se vaporise au contact du système de chauffage. Ses vapeurs montent via le tube d'admission puis sont liquéfiées dans le réfrigérant et **retombent dans le corps central de l'appareil** au contact de l'hydroxyde de baryum : **c'est là que la réaction de cétolisation a lieu**.
- Lorsque le volume du milieu réactionnel, alimenté en continu en propanone par le reflux, est suffisamment important, le siphon assure la **vidange** du compartiment de synthèse vers le ballon. L'hydroxyde de baryum étant insoluble dans la propanone et dans le cétol, **seuls le cétol formé et la propanone n'ayant pas réagi sont entraînés vers le ballon**.
- La cétolisation a donc uniquement lieu dans le compartiment de synthèse et l'absence de base dans le ballon empêche la **rétro-cétolisation** du cétol. Lors des cycles ultérieurs, étant donné la différence entre la température d'ébullition de la propanone (56°C sous 1 bar) et du cétol (164°C sous 1 bar), une température de chauffage intermédiaire permet de vaporiser uniquement le réactif, qui se trouve recyclé via le tube d'admission vers le compartiment de synthèse. Le ballon, lieu de stockage du produit, s'enrichit donc en cétol et s'appauvrit en cétone.



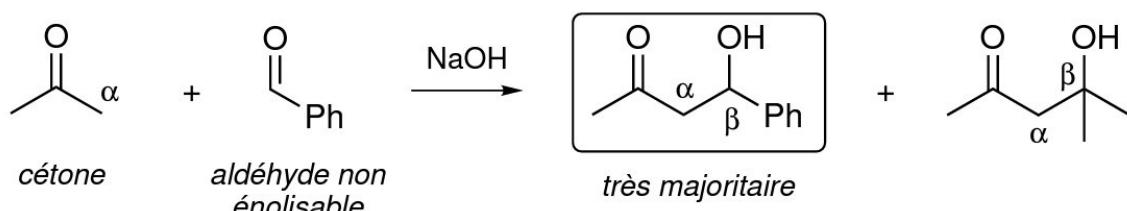
À gauche : schéma du montage utilisant un appareil de Soxhlet. À droite : principe de fonctionnement.

Aldolisation croisée

L'aldolisation croisée met en jeu deux dérivés carbonylés différents pour obtenir un aldol (cétol) 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.



Il y a donc de grandes chances d'obtenir un mélange, ce qui rend la réaction inutilisable telle quelle. Cette réaction n'est réellement intéressante que lorsqu'elle met en jeu un **aldéhyde non énolisable** et une **cétone**.



Dans ce cas, un seul énolate peut être obtenu, issu de la cétone, conduisant à deux produits. Le premier cétol, plus stable car moins encombré stériquement, est très majoritaire.

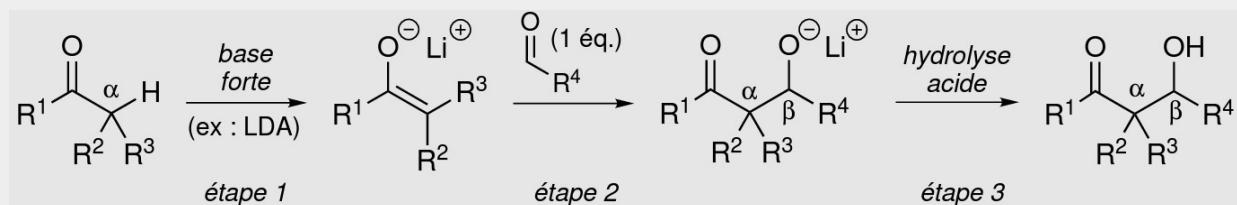
II.2. Aldolisation Croisée Dirigée

Pour diriger l'aldolisation, il faut :

- Faire jouer exclusivement le rôle de nucléophile à un seul des dérivés carbonylés
 - Solution = déprotoner quantitativement ce dérivé carbonylé 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 carbonylé destiné à jouer le rôle d'électrophile afin d'éviter de le transformer à son tour en énolate compétitif
 - Solution = introduire progressivement le dérivé carbonylé destiné à jouer le rôle d'électrophile dans la solution d'énolate

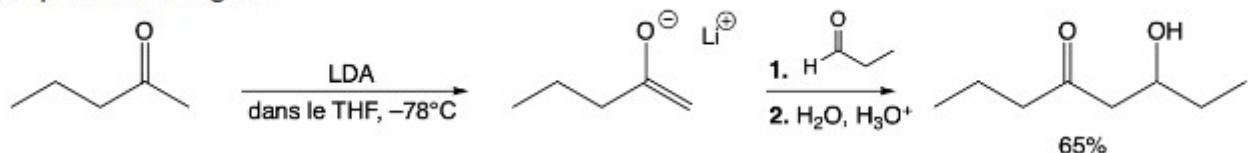
Aldolisation croisée dirigée

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



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

Exemple de stratégie :

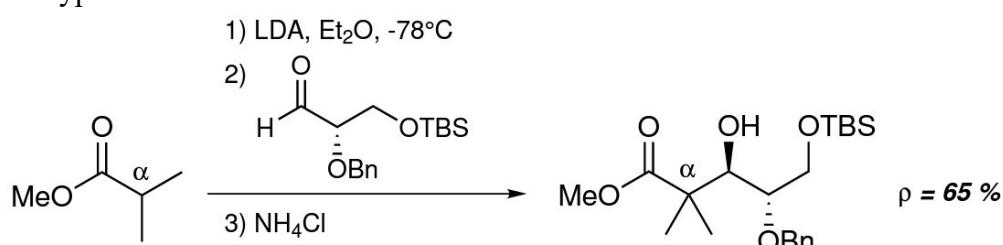


Ces conditions opératoires sont celles d'un **contrôle cinétique** (base forte, T faible).

Application 6

- Dessiner le produit obtenu lors de la réaction du benzaldéhyde sur la propanone
- Proposer des conditions expérimentales permettant d'obtenir sélectivement la 2,2-diméthyl-5-hydroxyhexan-3-one.

Remarque : L'aldolisation croisée dirigée ne se limite pas aux énolates de dérivés carbonylés mais peut mettre en jeu aussi d'autres types de carbanions stabilisés comme les énolates d'esters.

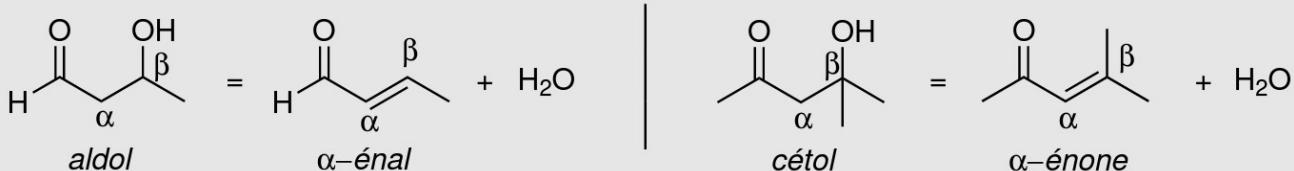


II.3. Crotonisation

Bilan et conditions expérimentales

Crotonisation

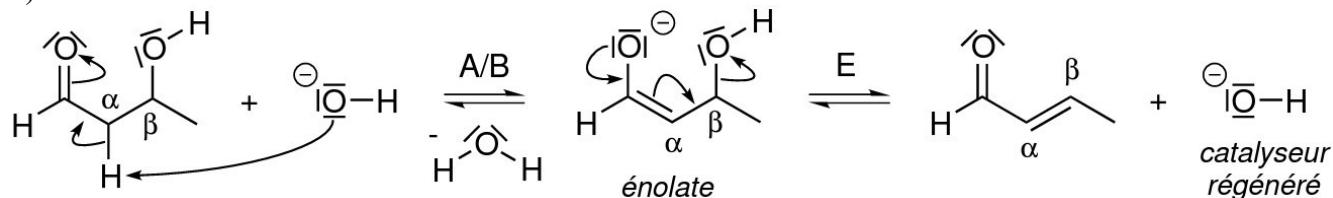
La crotonisation est la déshydratation intramoléculaire des aldols et des cétols. Il s'agit d'une β -élimination qui a lieu à chaud, en présence d'une base (souvent forte comme NaOH ou KOH) ou d'un acide (souvent fort comme H_2SO_4 ou H_3PO_4) comme catalyseur.



La réaction est sous **contrôle thermodynamique**. L'équilibre est très déplacé vers les produits car les α -énals (α -énones) sont très stables (conjugaison des liaisons $C=O$ et $C=C$).

Mécanisme en milieu basique

En milieu basique, le mécanisme procède selon une E1_{CB} qui repose sur l'acidité du proton en α de l'aldol (cétol).

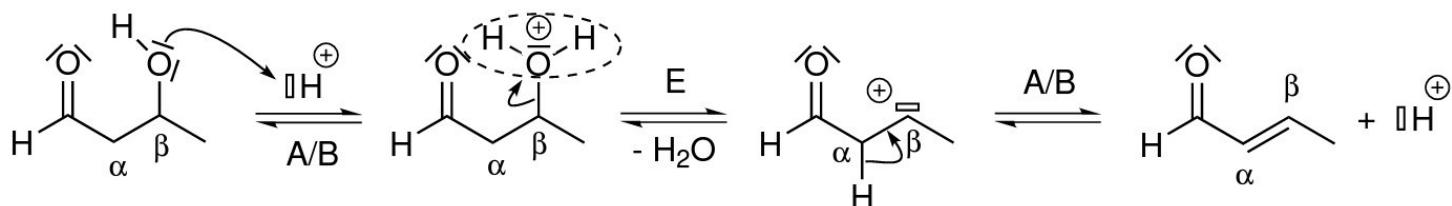


La forte stabilisation due à la conjugaison de l' α -énal (α -énone) obtenu permet d'expliquer le **départ de l'ion HO^-** pourtant mauvais groupe partant lors de la seconde étape.

Remarque: E1_{CB} signifie E1 (l'ECD est la seconde étape, monomoléculaire) et « Conjuguated Base» (on passe par l'enolate, base conjuguée de l'aldol (cétol)).

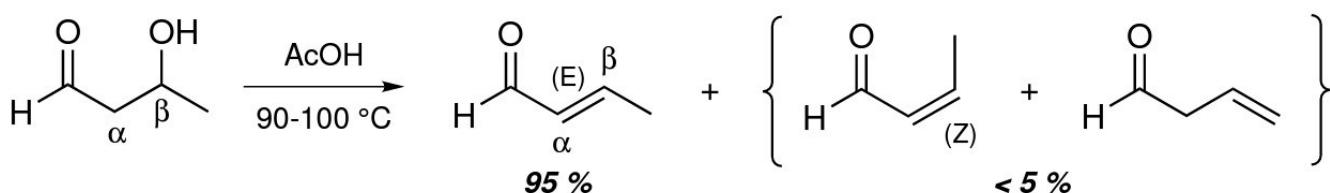
Mécanisme en milieu acide

En milieu acide, le mécanisme procède a priori selon une E1 comme pour la déshydratation intramoléculaire des alcohols (voir cours de PCSI).



Régiosélectivité et stéréosélectivité

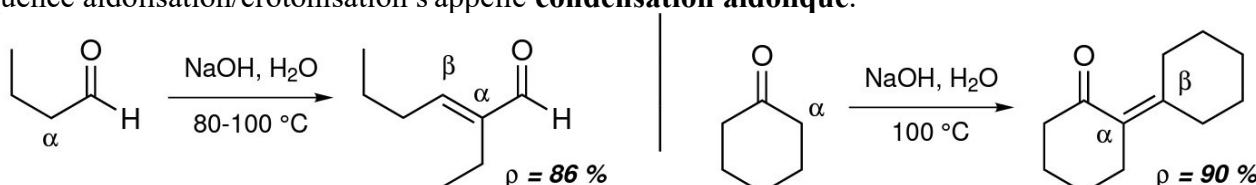
La réaction de crotonisation étant sous **contrôle thermodynamique**, le produit majoritaire est le **plus stable** : liaison $C=C$ conjuguée à la $C=O$ et de stéréochimie E.



- Le proton en β de l'hydroxyle le plus labile est celui qui est en α du carbonyle (carbanion stabilisé par délocalisation de charge)
- L' α -énone obtenue est stable car conjuguée donc l'hydroxyle arrive à partir avec chauffage (autre alcène impossible)
- Le stéréoisomère majoritaire est le plus stable et celui possédant le moins de gêne stérique.

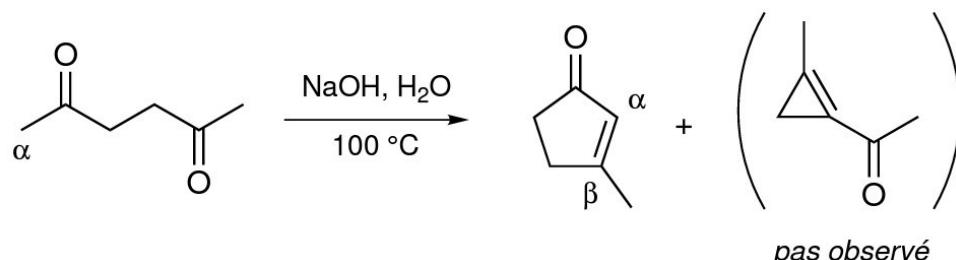
Condensation aldolique

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



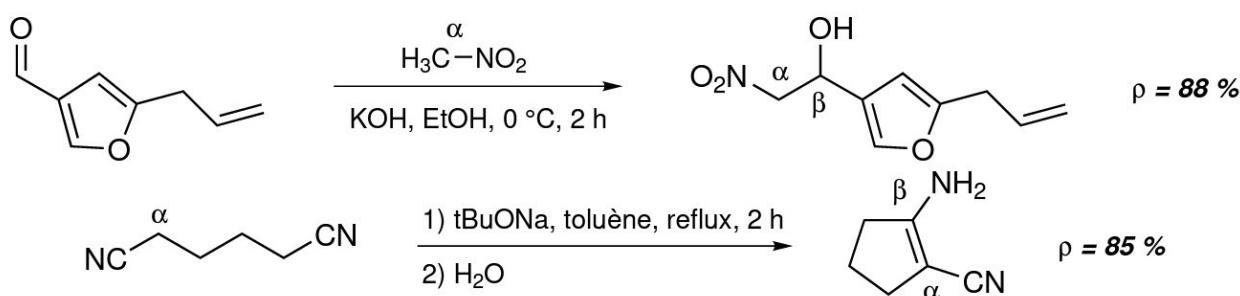
Application 7 : Exercice ADC 2

Lorsqu'une molécule possède deux groupes carbonyles, on peut observer une **condensation aldolique intramoléculaire**. Lorsque plusieurs produits sont possibles, il se forme majoritairement celui possédant un **cycle à 5 ou 6 atomes** de carbone, plus stable (contrôle thermodynamique).



II.4. 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 nitroalcanes ou de nitrile**.

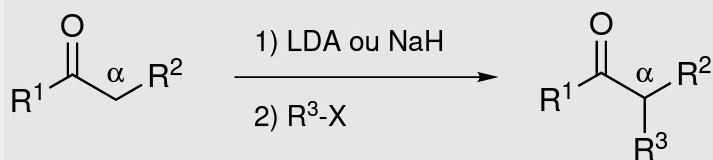


III. Réaction Des Énolates Sur Les Halogénoalcanes : C-alkylation

III.1. Conditions Expérimentales Et Mécanisme

C-alkylation

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

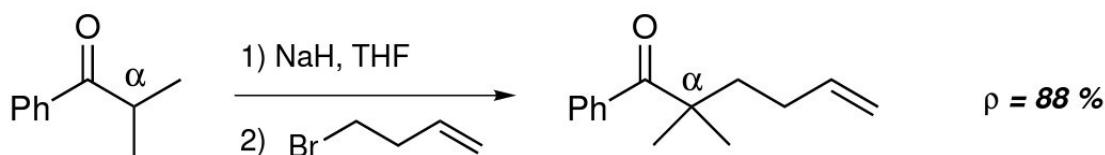


Remarque:

Utilisation de base forte en quantité maîtrisée pour former l'énol et éviter la cétolisation

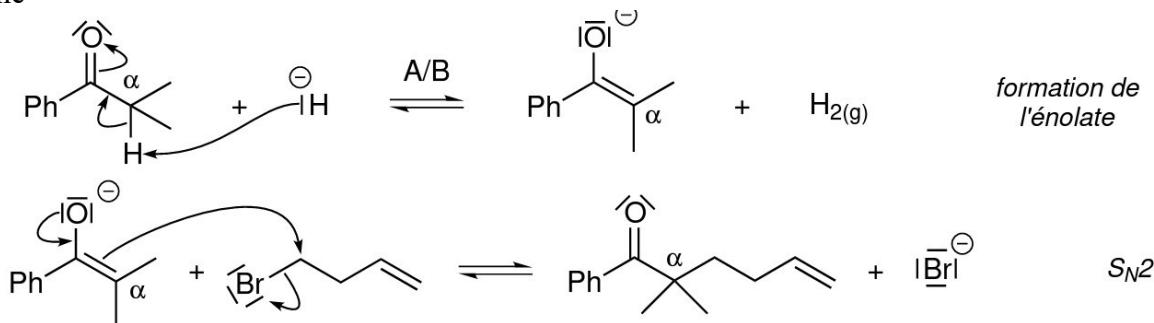
Utilisation de solvants polaires (pour dissoudre les réactifs eux-même polaires) et aprotiques (éviter la destruction de la base)

Dans ces conditions, un aldéhyde a plus tendance à conduire au produit d'aldolisation simple que de C-alkylation.



L'énolate étant un **bon nucléophile**, le mécanisme est souvent une S_N2 . Pour éviter l'élimination concurrentielle, elle est souvent opérée avec des **dérivés halogénés ne possédant pas de proton en β** ou bien qui sont **difficilement éliminables** (halogénoalcanes primaires).

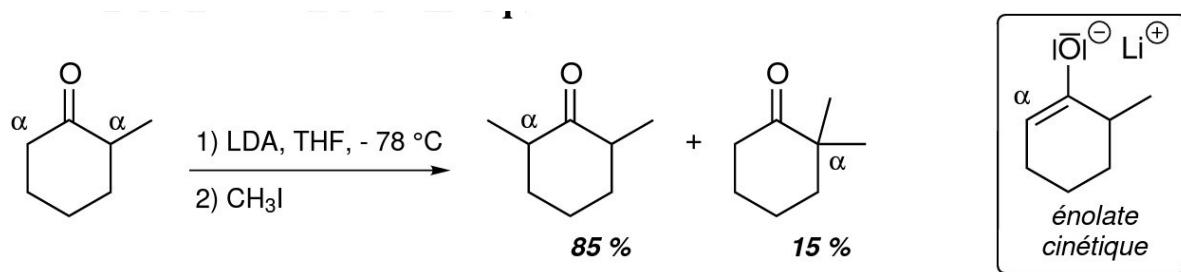
Mécanisme



III.2. Régiosélectivité

Si le dérivé carbonylé possède **des protons en α non équivalents**, deux régioisomères peuvent être obtenus. Selon la nature du contrôle, **cinétique** ou **thermodynamique**, il est possible de favoriser l'un ou l'autre des régioisomères.

Dans des conditions de **contrôle cinétique** :

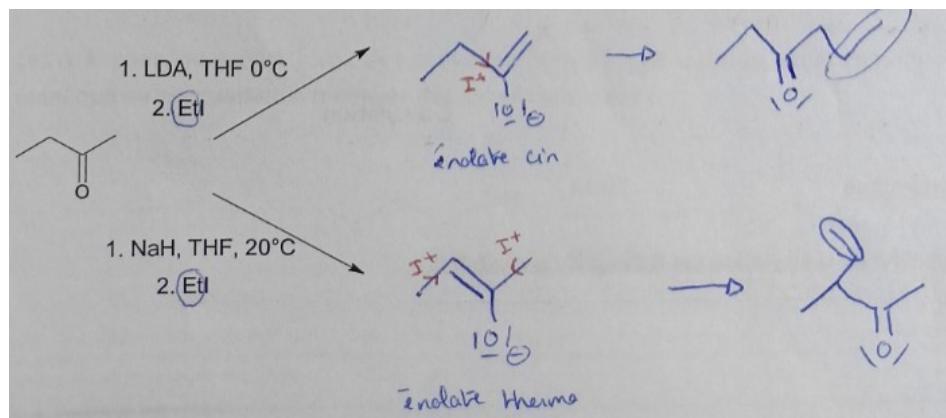


La régiosélectivité dépend des conditions expérimentales

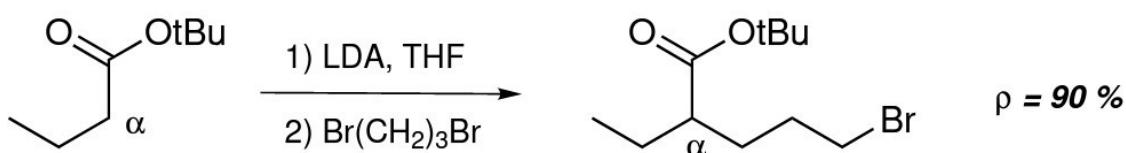
- A T basse, base encombrée et légèrement en excès, la réaction est sous contrôle cinétique, le composé I est majoritaire
- A T ambiante, base peu encombrée et légèrement en défaut, le réaction est sous contrôle thermodynamique, le composé II est majoritaire

Application 8

Dessiner les produits des réactions suivantes

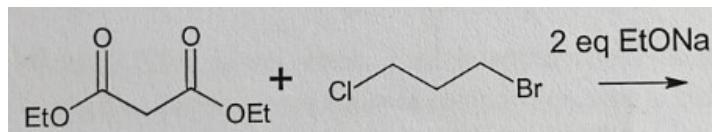


Remarque : Tout carbanion stabilisé peut donner lieu à des réactions de type C-alkylation, comme c'est le cas des énolates d'ester



Application

Déterminer le produit de la réaction suivante



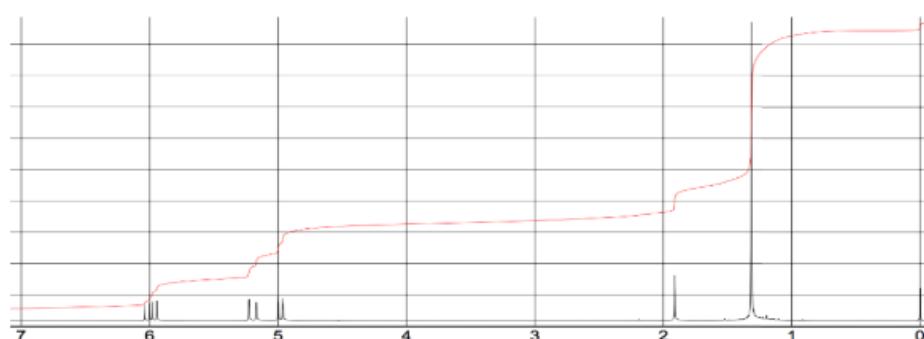
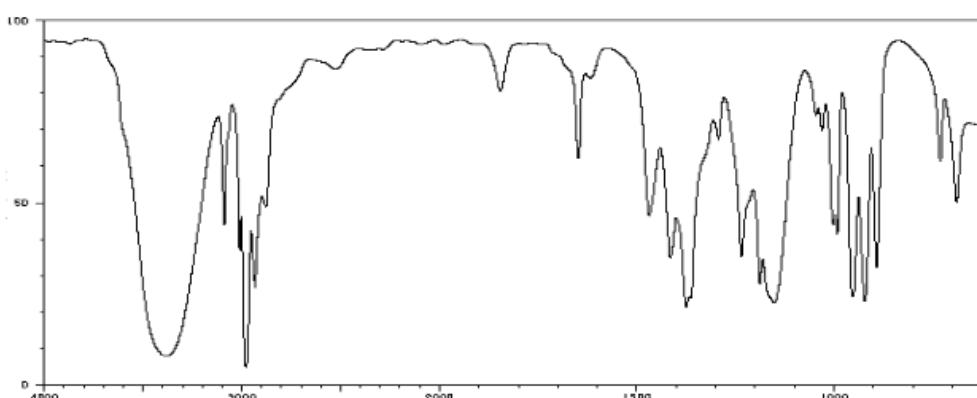
En plus O/C alkylation

IV. Réaction Des Énolates Sur Les A-énones

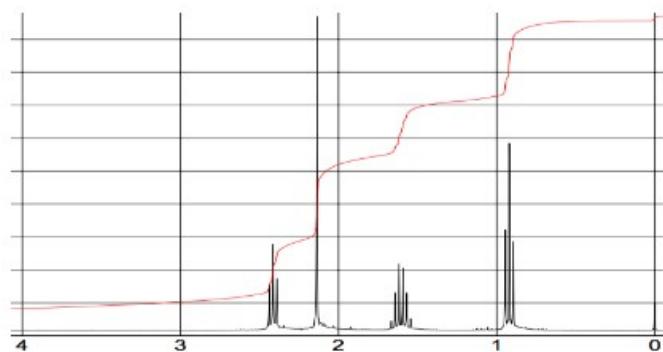
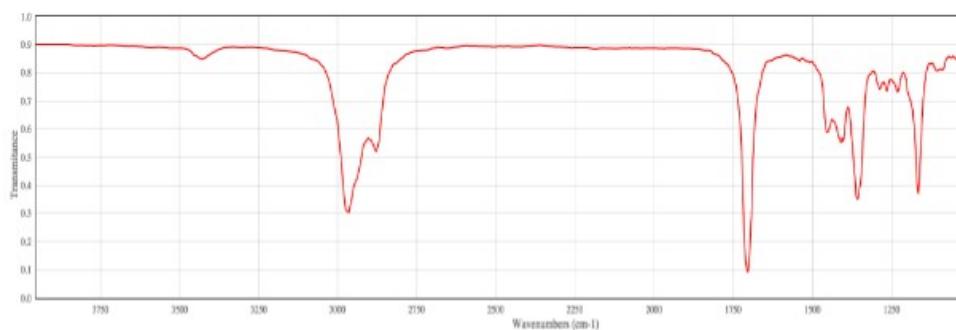
IV.1. Réactivité Électrophile Des A-énals (α -énones)

- L'addition du bromure de méthylmagnésium sur la but-3-èn-2-one, suivie d'une hydrolyse acide, fournit deux isomères de formule brute C₅H₁₀O. 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.

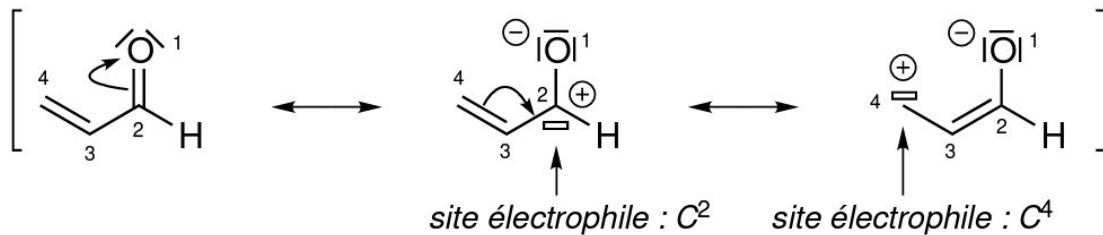
Produit 1



Produit 2



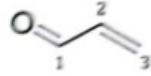
Les α -énals (α -énones) sont des électrophiles ambidentes. Ils possèdent deux sites électrophiles que l'écriture de formes mésomères permet de localiser.



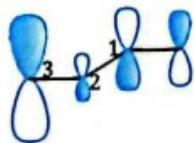
Deux additions nucléophiles sont possibles, conduisant à des produits **régioisomères**.

Addition nucléophile 1,2 ($A_{N1,2}$)	Addition nucléophile 1,4 ($A_{N1,4}$)

En fonction du type de contrôle, le résultat de l'addition d'un nucléophile ne sera pas le même. Prenons le cas de l'acroléine.



acroléine



On donne les énergies et les coefficients des orbitales atomiques dans les différentes orbitales moléculaires du système π de l'acroléine . On précise que les paramètres α et β sont négatifs et on ne s'intéresse pas à leur sens physique.

énergie de l'orbitale	$\alpha + 1,88\beta$	$\alpha + 1,00\beta$ (HO)	$\alpha - 0,35\beta$ (BV)	$\alpha - 1,53\beta$
O	0,6565	0,5774	-0,4258	-0,280
C ₁	0,55774	0	0,55774	0,55774
C ₂	0,4285	-0,5774	0,2280	-0,6565
C ₃	0,2280	-0,5774	-0,6565	-0,4258
Charge	-0,52e	0,33e	-0,04e	0,23e

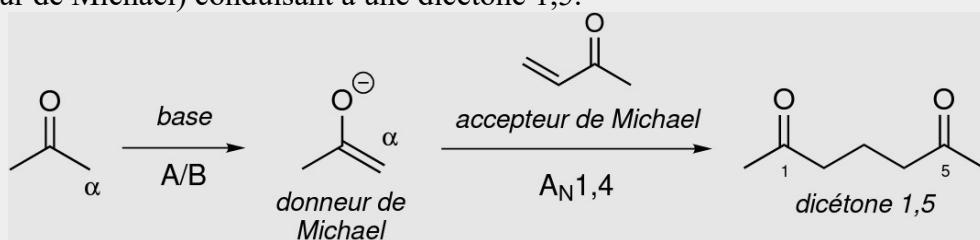
Où attaque le nucléophile sous contrôle cinétique orbitalaire ? Sous contrôle cinétique de charge ? Sous contrôle thermodynamique ?

L'addition nucléophile 1,4 est aussi appelée addition conjuguée, c'est la seule au programme cette année.

IV.2. Réaction De Michael

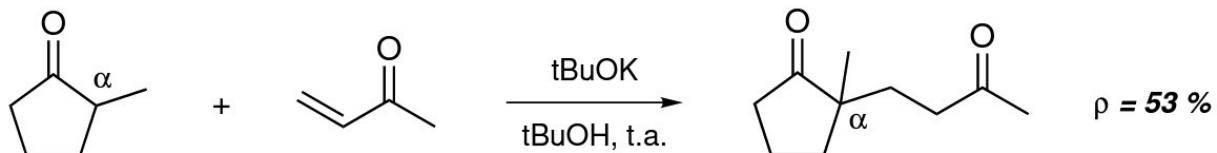
Réaction de Michael

La réaction de Michael est l'addition nucléophile 1,4 d'un énolate (donneur de Michael) sur un α -énal (α -énone) (accepteur de Michael) conduisant à une dicétone 1,5.

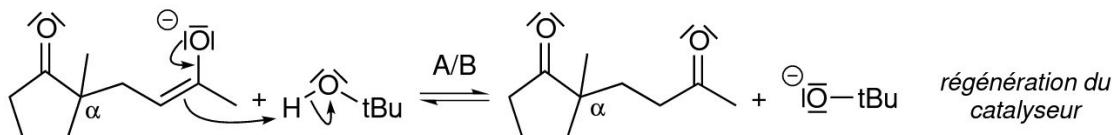
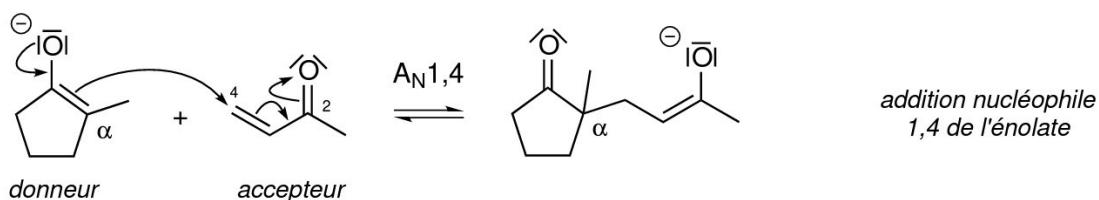
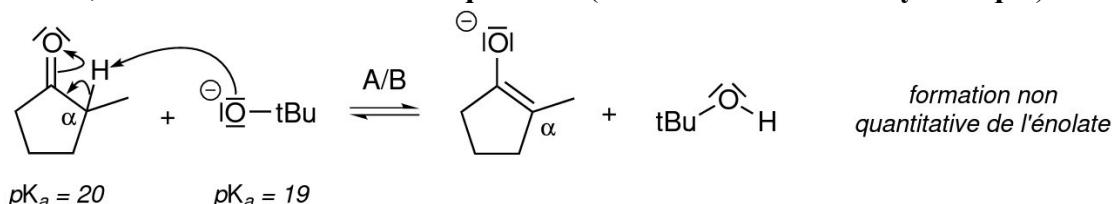


Conditions de contrôle thermodynamique

La réaction de Michael peut être effectuée en mettant **simultanément** en présence les deux partenaires en **solvant protique** (eau, alcool) avec une base comme l'**ion hydroxyde** ou un **alcoolate** qui joue le rôle de **catalyseur**.



Dans ces conditions, la réaction de Michael est **équilibrée** (sous **contrôle thermodynamique**).

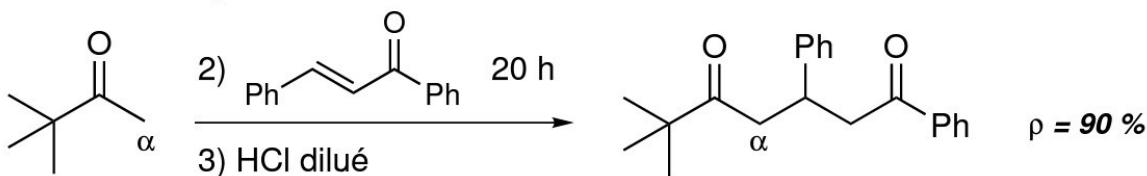


Conditions de contrôle cinétique

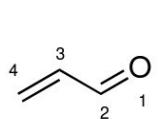
La réaction de Michael peut être effectuée dans des conditions analogues à celles de l'aldolisation croisée dirigée :

- **formation quantitative d'un énolate** par action d'une **base forte** (ex: LDA);
- **addition nucléophile 1,4** de cet énolate sur l' α -énal (α -énone);
- **hydrolyse acide** (ex : solution de chlorure d'ammonium NH_4^+ , Cl^-).

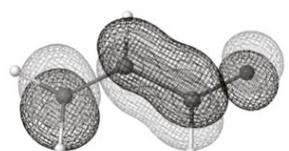
1) LDA, THF



La réaction est toujours sous **contrôle cinétique orbitalaire**. Lors de l'addition nucléophile, l'interaction frontalière prépondérante est celle mettant en jeu la HO de l'énolate nucléophile et la BV de l' α -énal (α -énone) électrophile.



	C^4	C^3	C^2	O^1
Coefficient dans la BV	0,62	- 0,44	- 0,49	0,42



Le **plus gros coefficient** dans la BV de l' α -énal (α -énone) étant sur le carbone C^4 , le régioisomère formé **majoritairement** est celui issu de **l'addition nucléophile 1,4**.

Application 9 : Exercice ADC 3

IV.3. Généralisation À D'autres Carbanions Stabilisés

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 -M (accepteur de Michael)**.

