

RÉACTIVITÉ NUCLÉOPHILE DES ÉNOLATES

Programme officiel

Notions et contenus	Capacités exigibles
Équilibre de tautomérie céto-énolique. Acidité d'un aldéhyde ou d'une cétone. Généralisation à d'autres espèces énoles.	Représenter le(s) énoles isomères d'une espèce énolesable. Identifier un énoles 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, les valeurs des pK_a étant fournies.
C-alkylation en position α d'un groupe carbonyle de cétone : mécanisme limite, régiosélectivité de l'alkylation des énoles.	Justifier la réactivité nucléophile ambivalente de l'énoles 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'énoles.
Aldolisation non dirigée : mécanisme en milieu basique aqueux ou alcoolique. Aldolisation croisée dirigée avec déprotonation totale préalable : mécanisme, intérêt synthétique.	Identifier dans une analyse rétrosynthétique les réactifs permettant d'obtenir un aldol, un cétoles, un α -énoles, une α -énoles. Choisir dans le cadre d'une stratégie de synthèse les meilleures conditions expérimentales de préparation d'un aldol (d'un cétoles) issu d'une aldolisation croisée. Justifier par la compétition avec l'aldolisation l'impossibilité d'alkyler un aldéhyde.
Crotonisation : déshydratation de l'aldol (cétoles) en présence d'une base, mécanisme E1cb, régiosélectivité.	Justifier la régiosélectivité de la crotonisation en présence d'une base.
Réaction de MICHAEL sur une α -énoles ; mécanisme.	Décrire les interactions entre orbitales frontalières des réactifs et interpréter la régiosélectivité de la réaction de MICHAEL. Identifier dans une analyse rétrosynthétique les réactifs permettant de réaliser une addition de Michael sur une α -énoles.

Pré-requis :

- ▷ Additions sur les carbonyles (PCSI)
- ▷ Oxydoréduction en chimie organique (PCSI)

Aux concours ces dernières années :

 *À l'écrit* : Toujours. Dans tous les sujets d'orga sauf exception.

* 2024 : tous les sujets.

* 2022 : tous les sujets.

* 2023 : tous les sujets.

 *À l'oral* : Extrêmement souvent

Plan du cours

Introduction	2
I. Acidité du proton en α d'un groupe carbonyle	3
I.1 L'équilibre tautomère céto-énolique	3
I.2 L'ion énolate	5
I.3 Nucléophilie de l'énol et de l'énolate	11
II. Alkylation des énolates	12
II.1 C-alkylation des énolates	12
II.2 O-alkylation des énolates (pour aller plus loin...)	15
III. Réactions d'aldolisation	17
III.1 Aldolisation non dirigée	17
III.2 Déshydratation intramoléculaire - condensation aldolique	22
III.3 Aldolisation croisée	24
III.4 Aldolisation intramoléculaire	26
III.5 Aldolisation croisée dirigée	27
IV. Réaction des énolates sur les α-énones	28
IV.1 Réactivité des α -énones	28
IV.2 Addition de MICHAEL	29
IV.3 Généralisation à d'autres accepteurs de MICHAEL	30
Synthèse	31

Introduction

La maîtrise de l'**allongement de la longueur d'une chaîne carbonée** est fondamentale en synthèse organique. Le principe est globalement toujours le même : un **carbone nucléophile** (équivalent d'un **carbanion**) réagit avec un **carbone électrophile** (équivalent à un **carbocation**) pour former une liaison C–C ou C=C.

Si les équivalents synthétiques de carbones électrophiles sont légion (dérivés halogéné d'alcane, carbonyle, dérivés d'acide, ...), les équivalents des carbones nucléophiles sont peu présents naturellement et doivent être fabriqués.

Nous avons déjà étudié les **organomagnésiens mixte** (et plus généralement les organométalliques) qui sont des équivalents synthétiques de **carbones nucléophiles** fabriqués *ex situ*.

Nous allons voir ici, qu'il est possible de synthétiser *in situ* des carbanions suffisamment stabilisés pour pouvoir réagir sur plusieurs types de carbones nucléophiles et former des liaisons C–C ou C=C.

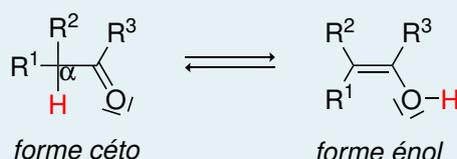
I. Acidité du proton en α d'un groupe carbonyle

I.1 L'équilibre tautomère céto-énolique

Des études spectroscopiques montrent que certains carbonyles sont en équilibre avec une forme moléculaire **ne présentant pas le motif C=O mais un motif OH**.

Définition : équilibre céto-énolique

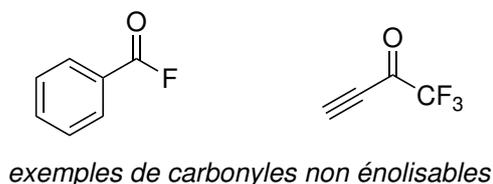
L'équilibre de tautomérie **céto-énolique** est l'équilibre entre un **dérivé carbonylé** (la forme dite « céto ») et un isomère de constitution appelé **énol**.



☞ Une **tautomérie** est la migration conjointe d'un atome d'hydrogène et d'une double liaison.

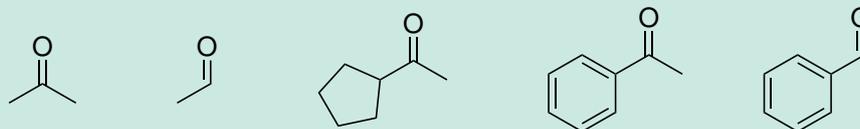
🗨 **Remarque** : le mot « **énol** » vient du fait que la molécule comporte une fonction alcène et une fonction alcool.

⚠ **Attention**, seuls les composés qui possèdent un hydrogène en position α de la fonction carbonyle peuvent subir l'équilibre céto-énolique. On dit alors qu'ils sont **énolisables**. Les autres sont dits **non-énolisables**.



📝 Application 1 : protons en α

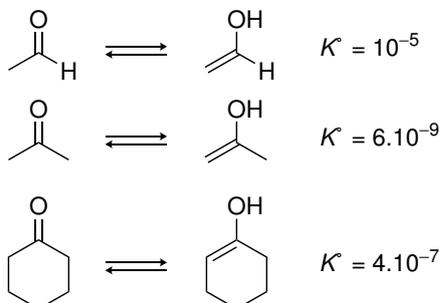
🔗 Pour chacun des exemples suivants, mettre en évidence les hydrogènes en α et écrire l'équilibre céto-énolique correspondant.



I.1.a Position de l'équilibre

Bien que les espèces énol et céto soient en équilibre, l'une est quasiment toujours plus favorisée que l'autre.

Exemples :



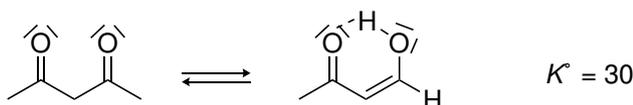
Conclusion

L'équilibre céto-énolique est **très généralement** en faveur du carbonyle. Cela provient du fait que la liaison C=O est plus forte que la liaison C=C.

Au risque d'être trop simple, il existe évidemment des cas particuliers! Retenons deux d'entre eux, qu'il est possible de rencontrer au cours de l'année :

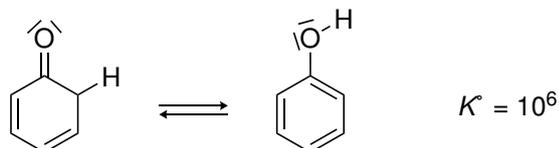
- Si la forme énol est **stabilisée par liaison hydrogène intramoléculaire**, l'équilibre est en faveur de l'énol.

Exemple :



- Si la forme énol est **stabilisée par aromaticité**, l'équilibre est en faveur de l'énol.

Exemple :

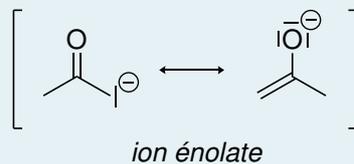


I.2 L'ion énolate

I.2.a Présentation

Définition : anion énolate

Un **anion énolate** est un anion de la forme suivante :

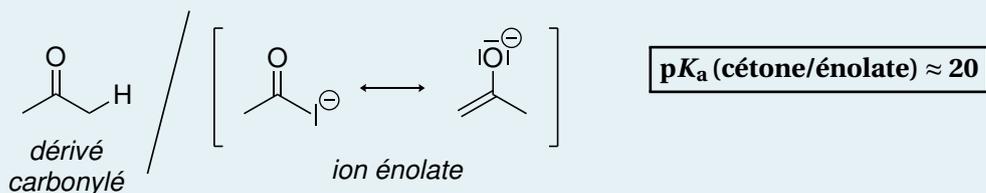


Il est issu de la déprotonation d'un dérivé carbonylé.

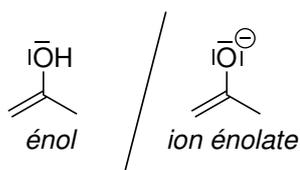
L'ion énolate est un carbanion particulièrement stable, ce qui justifie un pK_a relativement faible pour le couple carbonyle/énolate :

Propriété : pK_a du couple cétone/énolate

L'énolate intervient dans un couple acide/base :



☛ **Remarque** : de par l'équivalence entre les deux formes, ce couple peut s'écrire également comme ceci



1.2.b Synthèse d'un énolate

Pour déprotoner un énolate, il faut choisir une base faisant face à plusieurs contraintes.

- **Force de la base :**

Sachant que le pK_a du couple carbonyle/énolate est largement supérieur à 14, il est indispensable d'utiliser une **base particulièrement forte** pour passer d'un dérivé carbonylé à un énolate en déprotonant le proton en α .

Exemple :

- **Structure de la base :**

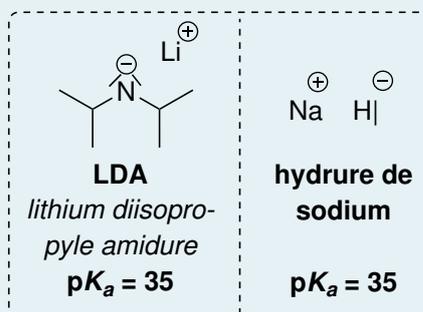
Sachant que les dérivés carbonylés sont des espèces électrophiles, il convient d'utiliser une **base peu nucléophile**.

Exemple :

Conclusion : choix de la base

Pour déprotoner quantitativement un dérivé carbonylé en α et former un énolate, il faut utiliser une **base forte de $pK_a > 20$** et **peu nucléophiles**.

Exemples ci-contre à connaître :



☞ **Remarque :** l'ion H^- est réducteur. En revanche, utilisé dans l'espèce NaH, la réaction A/B sera plus rapide que l'addition nucléophile.

Exemples :

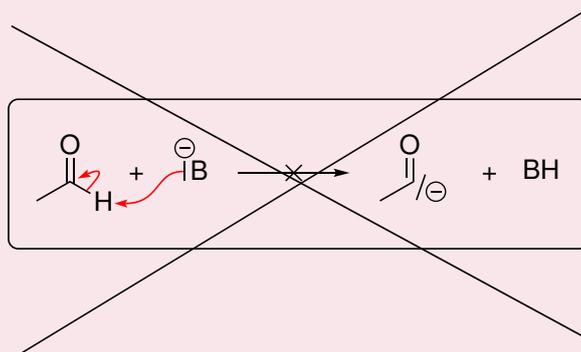


Erreur classique

⚠ ATTENTION : ne **JAMAIS** arracher le proton directement lié à la liaison C=O d'un aldéhyde! Rien ne justifie une quelconque stabilité du carbanion obtenu.

NON !!!!!

NON !!!!!



NON !!!!!

NON !!!!!

🌟 Au vu du pK_a d'un énolate et des bases utilisées, il convient d'utiliser des **solvants aprotiques** (THF, éther diéthylique, pentane, ...) afin de ne pas être eux-mêmes déprotonés par la base ou par l'énolate formé.

💬 **Remarque** : comme le solvant est aprotique, il est peu dissociant. Ainsi, il n'est pas rare de rencontrer l'énolate écrit sous forme de liaison covalente entre l'oxygène et le contre-ion.



1.2.c Régiosélectivité de la déprotonation

Parfois le carbonyle possède **deux sites de déprotonation** : la formation de l'énolate peut être **régiosélective**.

Exemples :

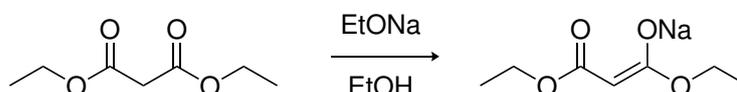
- Nitroalcane :

- Nitrile :

En fonction du nombre et de la nature des substituants, le pK_a peut beaucoup baisser au point de devenir inférieur à 14. L'énolate peut alors être formé quantitativement par HO^- et est stable dans l'eau.

espèce (forme acide)	 β -diester	 β -cétoester	 β -dicétone
pK_a	≈ 13	≈ 11	≈ 9

Exemple :



Justification :

✍ Application 2 : grand classique

➤ Dans l'exemple précédent, expliquer pourquoi l'utilisation d'hydroxyde de sodium NaOH comme base n'est pas envisageable.

.....

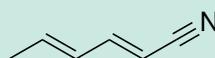
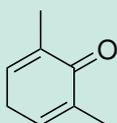
.....

.....

Enfin, dans certains cas, le proton relativement acide peut se trouver éloigné du groupement mésomère attracteur. C'est le cas notamment des molécules **fortement conjuguées**.

✍ Application 3 : molécules fortement conjuguées

➤ Identifier le ou les protons acides sur ces deux molécules.



I.3 Nucléophilie de l'énol et de l'énolate

I.3.a Similitudes et comparaisons

Nucléophilie de l'énol

Nucléophilie de l'énolate

Important

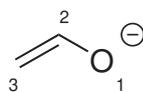
L'énolate est **plus nucléophile** que l'énol.

Dans toute la suite, le cours s'intéresse à la réactivité nucléophile des énolates. Ceux-ci peuvent réagir avec des partenaires électrophiles dans le cas :

- de **substitutions nucléophiles**;
- d'**additions nucléophiles**.

I.3.b Focus sur l'énolate

Pour un énolate simple, ORBIMOL permet de calculer les coefficients de chaque atome dans la HO ainsi que les charges portées par chaque atome.



	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'énolate dépend alors de la **nature du contrôle** :

- Sous **contrôle orbitalaire** : le site nucléophile est celui dont le coefficient dans l'orbitale HO est le plus élevé en valeur absolue, ici c'est donc le carbone C³. On parle alors de **C-réactivité**.
- Sous **contrôle de charges** : le site nucléophile est celui dont la charge négative est la plus forte, ici c'est donc l'oxygène. On parle alors de **O-réactivité**.

II. Alkylation des énolates

Les énolates sont de puissants nucléophiles. Ils peuvent donc initier des réactions de **substitution nucléophile**.

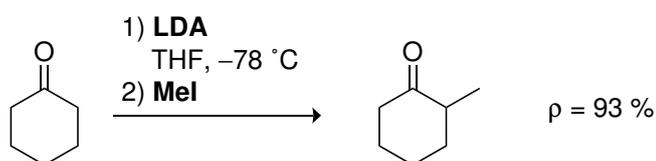
II.1 C-alkylation des énolates

II.1.a Conditions expérimentales et mécanisme

Bilan de réaction : C-alkylation des énolates

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 .

Exemple :



🗨 **Remarque :** la température $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ est la température de sublimation de la carboglace (dioxyde de carbone solide), souvent utilisée pour refroidir drastiquement un mélange.

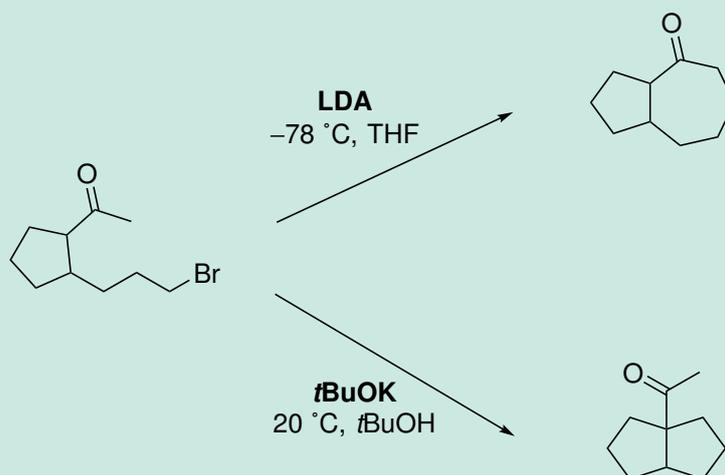
Mécanisme : C-alkylation des énolates

II.1.b Régiosélectivité

Si le dérivé carbonyle possède des protons en α non équivalents, plusieurs régioisomères peuvent être obtenus. Selon la nature du contrôle (cinétique ou thermodynamique) il est possible de favoriser la formation de l'un ou de l'autre. Cette régiosélectivité a été évoquée plus haut.

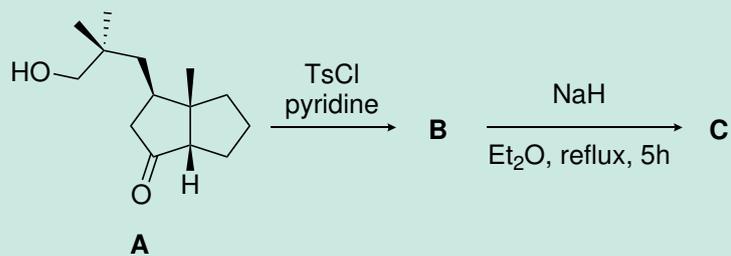
✍ Application 4 : régiosélectivité de la C-alkylation

🔗 Expliquer les résultats suivants.



Application 5 : C-alkylation

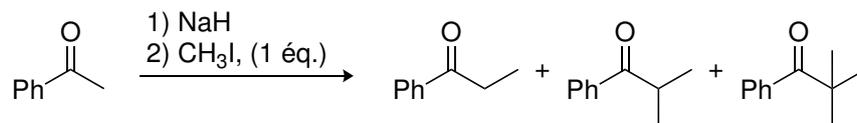
On étudie la séquence réactionnelle suivante.



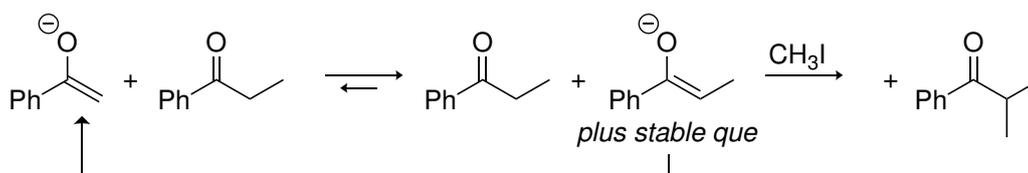
- Indiquer la structure des produits **B** et **C**.
- Préciser le mécanisme de la transformation **B** → **C**.

II.1.c Limites de la C-alkylation

L'une des limites de cette réaction est qu'il est parfois difficile de s'arrêter à la monoalkylation.

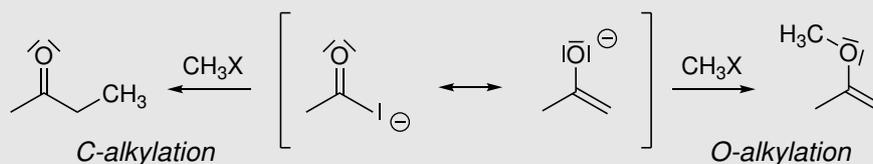


En effet, plus la substitution est importante et plus l'énolate est stable.



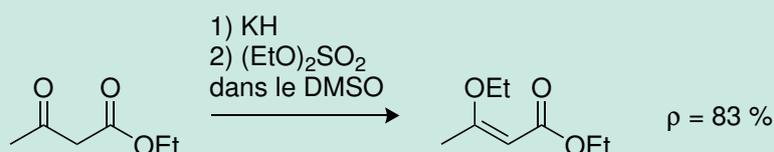
II.2 O-alkylation des énolates (pour aller plus loin...)

C'est la réaction analogue de la C-alkylation au cours de laquelle le site nucléophile est l'oxygène :



Application 6 : O-alkylation

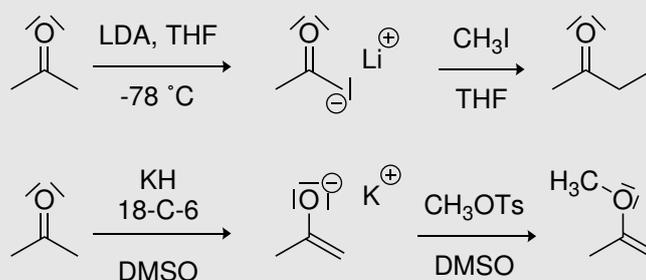
➤ Proposer un mécanisme permettant de justifier le résultat suivant :



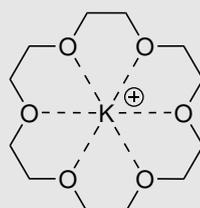
Il est possible d'orienter la formation d'un produit de C-alkylation ou celui de O-alkylation en modifiant les **conditions opératoires**.

dérivé R-X	$\xrightarrow{\text{\% O-alkylation}}$ $\text{H}_3\text{C}-\overset{+\delta}{\text{C}}-\overset{-\delta}{\text{I}} \quad \text{H}_3\text{C}-\overset{+\delta}{\text{C}}-\overset{-\delta}{\text{Br}} \quad \text{H}_3\text{C}-\overset{+\delta}{\text{C}}-\overset{-\delta}{\text{Cl}} \quad \text{H}_3\text{C}-\overset{+\delta}{\text{C}}-\overset{-\delta}{\text{O}}\text{T}s$	La polarisation de la liaison C-X favorise le contrôle de charge.
cation	$\xrightarrow{\text{\% O-alkylation}}$ $\text{Li}^+ \quad \text{Na}^+ \quad \text{K}^+$	Un gros cation interagit peu avec l'oxygène.
solvant	$\xrightarrow{\text{\% O-alkylation}}$ <i>solvant peu polaire</i> $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ $\text{S}=\text{O}$ <i>solvant polaire</i>	Un solvant dissociant laisse l'oxygène bien dégagé.

Ainsi, en partant du même substrat mais en changeant les conditions opératoires, des produits différents sont obtenus :



Dans le deuxième exemple, la présence de l'éther couronne noté 18-C-6 permet d'« emprisonner » le cation K^+ afin de libérer l'oxygène, et donc d'exalter sa nucléophilie.



III. Réactions d'aldolisation

C'est la réaction d'un énolate sur un carbonyle. C'est une des réactions les plus importantes de la chimie organique car elle permet d'allonger la chaîne carbonée (comme l'alkylation) tout en conservant deux carbones fonctionnalisés (alors que l'alkylation crée seulement une chaîne alcane plus longue).

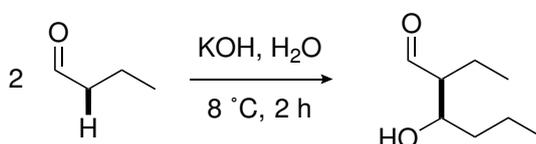
III.1 Aldolisation non dirigée

III.1.a Présentation

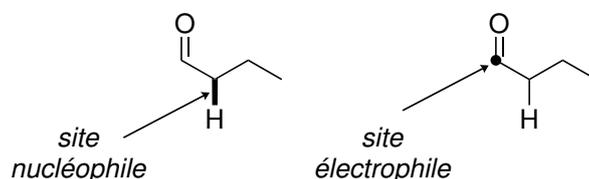
Bilan de réaction : aldolisation simple

L'**aldolisation simple** est la réaction d'un **dérivé carbonyle énolisable** sur lui-même conduisant à un β -hydroxyaldéhyde (dit « **aldol** ») ou à une β -hydroxycétone (dit « **cétol** »). Elle nécessite la présence d'ions hydroxyde HO^- qui jouent le rôle de **catalyseur basique**.

Exemple :



Dans cet exemple, l'aldéhyde énolisable joue à la fois le rôle de nucléophile (une fois déprotoné) et d'électrophile.



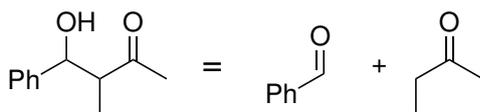
III.1.b Mécanisme en catalyse basique

Mécanisme : aldolisation simple en milieu basique

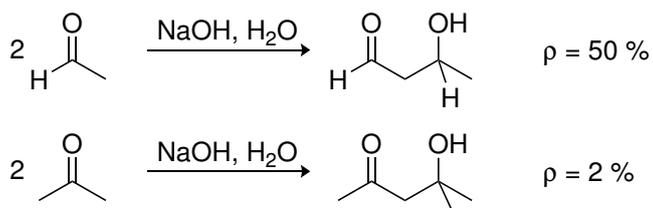
Propriété

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

☛ **Remarque** : la réaction inverse de l'aldolisation s'appelle la **rétroaldolisation**.

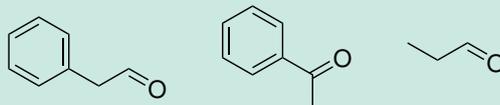


Dans le cas des aldéhydes (très électrophiles et peu encombrés), l'**équilibre est plutôt en faveur du produit (aldol)**. Par contre, dans le cas des cétones, il est très en faveur des réactifs :



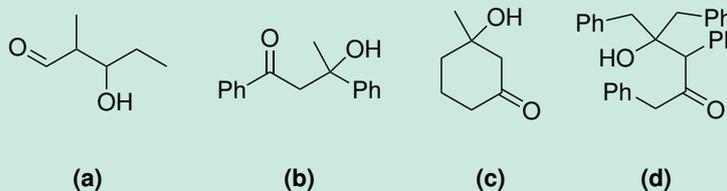
✍ Application 7 : produits d'aldolisation/cétolisation

➤ Indiquer la structure des produits formés à partir des carbonyles suivants par aldolisation.



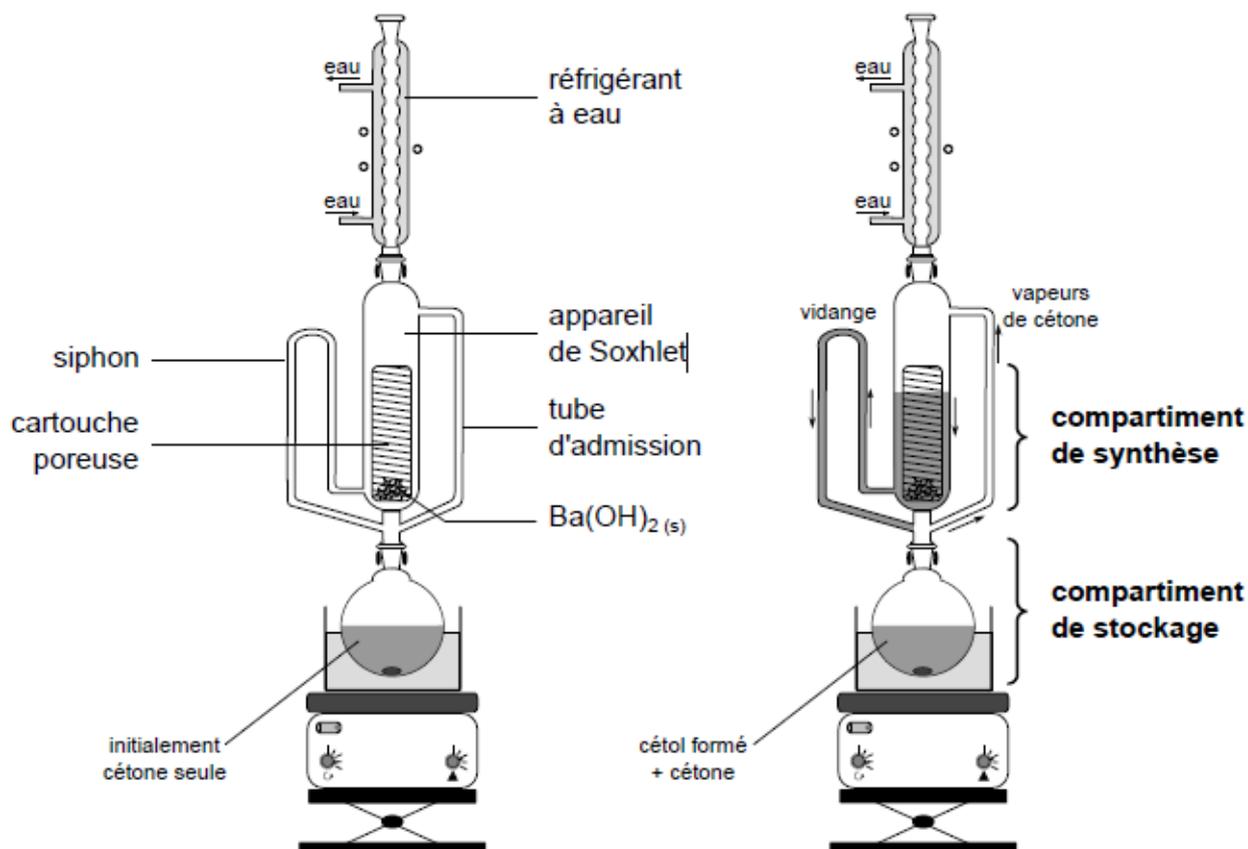
✍ Application 8 : rétrosynthèse, aldolisation/cétolisation

➤ Retrouver le dérivé carbonyle utilisé pour synthétiser chacun de ces aldol/cétol.



III.1.c Déplacement d'équilibre

Pour que la réaction entre cétone ait un meilleur rendement on peut utiliser un appareil de SOXHLET qui déplace l'équilibre.



De l'hydroxyde de baryum $\text{Ba}(\text{OH})_{2(s)}$ (catalyseur solide basique) est placé dans la cartouche poreuse disposée dans le corps de l'appareil de SOXHLET (compartiment de synthèse). La propanone (réactif) est introduite dans le ballon (compartiment de stockage).

1. Le chauffage **vaporise la propanone** dont les **vapeurs sont condensées** 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 céto-lisation a lieu**.
2. Lorsque le compartiment de synthèse est plein, le siphon assure sa vidange du compartiment de synthèse vers le ballon. L'hydroxyde de baryum étant insoluble dans l'acétone et dans le céto-l, seuls le céto-l formé et la propanone n'ayant pas réagi tombent dans le ballon.

La céto-lisation a donc uniquement lieu dans le compartiment de synthèse. Lors des cycles ultérieurs, étant donnée la différence entre la température d'ébullition de la propanone (56 °C sous 1 bar) et du céto-l (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 céto-l et s'appauvrit en cétone.

III.2 Déshydratation intramoléculaire - condensation aldolique

III.2.a Présentation

Les aldols et les cétoles ne sont pas des molécules très stables. Dès que la température dépasse quelques dizaines de degrés, elles subissent une réaction de **déshydratation intramoléculaire** en présence d'un **catalyseur acide ou basique**. On obtient alors une α -énone.

Définition : α -énone

Une **α -énone** est une molécule contenant une fonction alcène en position α d'une fonction cétone.

Un **α -éanal** est une molécule contenant une fonction alcène en position α d'une fonction aldéhyde.



Bilan de réaction : crotonisation

La **crotonisation** est la **déshydratation intramoléculaire** des aldols et des cétoles. Il s'agit d'une **β -élimination** qui a lieu **à chaud**, en présence d'un **base** ou d'un **acide** comme **catalyseur**.

Exemples :



L' α -énone est très stable (double liaisons C=C et C=O conjuguées) ce qui a pour effet de déplacer l'équilibre de la réaction d'aldolisation vers le produit (particulièrement appréciable dans le cas d'une cétole qui a un mauvais rendement).

III.2.b Crotonisation en milieu acide

En milieu acide, le mécanisme procède selon une β -élimination en deux étapes. Il s'agit du mécanisme de type **β -E1** qui a été vu en PCSI lors du cours sur les déshydratations d'alcool.

Mécanisme : crotonisation en milieu acide

La crotonisation en milieu acide suit un mécanisme de type β -E1.

III.2.c Crotonisation en milieu basique

En milieu basique, le mécanisme commence là encore par la déprotonation d'un proton en α de la fonction carbonyle. Le mécanisme porte un nom : celui d'une **élimination de type E1_{CB}**. Le nom « CB » vient de l'anglais *conjugated base*.

Mécanisme : crotonisation en milieu basique

La crotonisation en milieu basique suit un mécanisme de type E1_{CB}.

La deuxième et dernière étape met en évidence le **départ d'un ion HO⁻**, pourtant piètre nucléofuge. La force motrice de cette étape repose sur la forte stabilité du produit car **stabilisé par mésomérie**.

III.2.d Notion de condensation aldolique

À chaud, il est généralement **difficile de s'arrêter à l'aldol ou céto**l (peu stable) sans former l'énone (très stable). La séquence aldolisation + déshydratation est appelée **condensation aldolique**.

Bilan de réaction : condensation aldolique

III.3 Aldolisation croisée

C'est la réaction d'un **énolate** avec un **autre carbonyle** que celui qui a servi à le synthétiser. Cette réaction peut conduire à de nombreux produits, ce qui représente souvent un problème...

Définition : aldolisation croisée

L'**aldolisation croisée** met en jeu deux dérivés carbonylés **différents** pour obtenir un aldol ou un cétol. Les conditions opératoires sont les mêmes que pour l'aldolisation simple : **catalyse basique** par les ions hydroxydes HO^- .

III.3.a Réaction entre aldéhydes

✍ Application 9 : aldolisation entre deux aldéhydes

➤ Déterminer les **quatre produits** possibles lors de la réaction d'aldolisation croisée entre ces deux aldéhydes.



éthanal



propanal

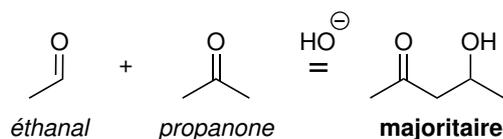
Conclusion

La réaction d'**aldolisation** croisée n'est **pas sélective**. Elle conduit généralement à un **grand nombre de produits**.

III.3.b Réaction entre un aldéhyde et une cétone

Dans le cas d'une aldolisation entre un aldéhyde et une cétone, il y a toujours possibilité de former plusieurs produits. En revanche dans ce cas, l'un d'entre eux est nettement majoritaire.

Exemple :

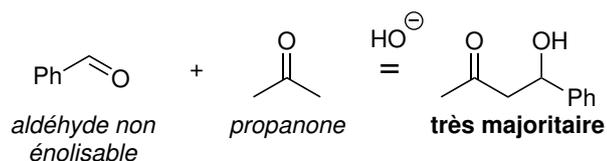


Le résultat de l'exemple peut s'expliquer par la comparaison des deux énolates possiblement formés par action de l'ion hydroxyde :

L'étape d'addition nucléophile est alors plus favorable avec l'aldéhyde, qui est plus électrophile :

Cette réaction n'est réellement intéressante que lorsqu'elle met en jeu un **aldéhyde non énolisable** et une cétone.

Exemple :



III.4 Aldolisation intramoléculaire

Il est également possible de procéder à des aldolisation intramoléculaires lorsque plusieurs fonctions carbonyles sont présentes sur une même molécule. Il y a alors plusieurs produits possibles en général, mais le produit formé majoritairement est souvent celui qui présente le moins de **tension de cycle**.

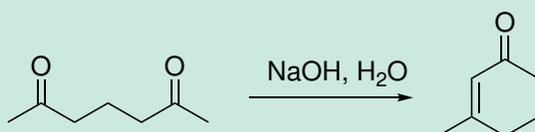
Important

Les cycles les plus stables sont les **cycles à 6 centres**, ou les **cycles à 5 centres** dans une moindre mesure, car ce sont ceux qui présentent un **écart angulaire faible** par rapport aux 109° habituels d'un carbone tétraédrique.

Sauf contre-indication, **on ne s'aventurera jamais dans la création de cycles à trois ou quatre centres**.

📝 Application 10 : aldolisation intramoléculaire

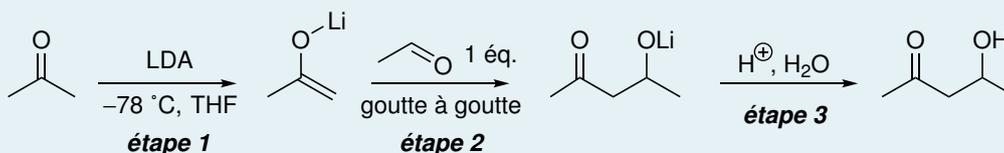
🔗 Proposer un mécanisme réactionnel pour la réaction suivante.



III.5 Aldolisation croisée dirigée

Hormis certains cas précis, l'aldolisation croisée n'est pas une réaction très efficace compte tenu de son **manque de sélectivité**. Il est cependant possible de pallier ce problème en modifiant les conditions opératoires. On réalise alors une aldolisation croisée dirigée. L'idée est de **préformer l'énolate** qui doit réagir en le préparant par **déprotonation quantitative** de l'un des composés carbonylés. L'**autre carbonyle** (idéalement un aldéhyde) est ensuite **ajouté en défaut**.

Bilan de réaction : aldolisation croisée dirigée

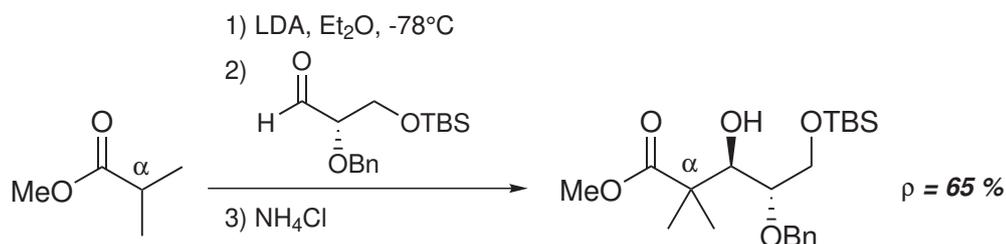


- **Étape n° 1** : formation **sélective** et **quantitative** de l'énolate désiré.
- **Étape n° 2** : réaction de l'énolate formé sur un **carbonyle électrophile** qui est **ajouté goutte à goutte** afin de limiter sa déprotonation.
- **Étape n° 3** : **hydrolyse acide**.

L'aldol formé peut ensuite se **déshydrater** pour donner l' α -**énone** :

- si l' α -**énone** formée est particulièrement **stable (très conjuguée)** ;
- si l'hydrolyse (acide via E1 ou basique via E1_{CB}) est **prolongée** et menée **à chaud**.

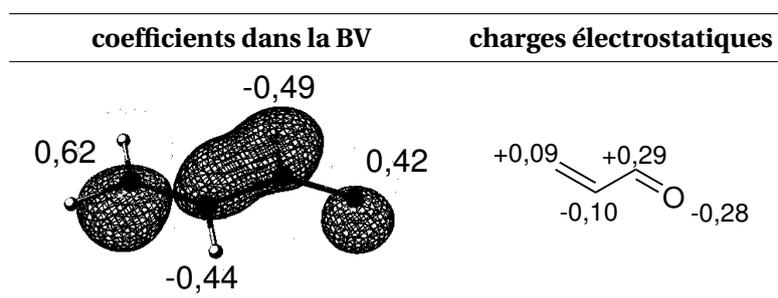
☛ **Remarque** : L'aldolisation croisée dirigée ne se limite pas aux énolates de dérivés carbonylés, mais peut mettre en jeu aussi d'autres types de carbanions stabilisés comme les énolates d'ester par exemple :



IV. Réaction des énolates sur les α -étones

IV.1 Réactivité des α -étones

Les α -étones possèdent deux sites électrophiles :



Il peut donc y avoir deux possibilités d'addition nucléophile :

- **Sous contrôle orbitalaire** : addition sur le carbone 4, dite « **addition 1,4** ».

C'est le cas des nucléophiles **peu chargés** et très **polarisables**.

- **Sous contrôle de charge** : addition sur le carbone 2, dite « **addition 1,2** ».

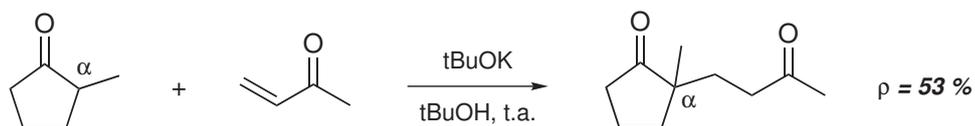
C'est le cas des nucléophiles **fortement chargés** et peu **polarisables**.

IV.2 Addition de Michael

Bilan de réaction : addition de Michael

La réaction de MICHAEL est l'**addition nucléophile 1,4** d'un énolate (donneur de MICHAEL) sur un α -**énal** ou une α -**énone**. (accepteur de MICHAEL) conduisant à une di-cétone.

Exemples :

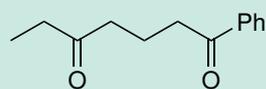


Mécanisme : addition de Michael

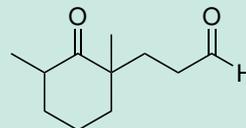
✍ Application 11 : addition de Michael

➤ Retrouver les réactifs qui permettent de former les molécules suivantes par une addition de MICHAEL.

➤ Proposer un mécanisme pour ces deux exemples.



(a)

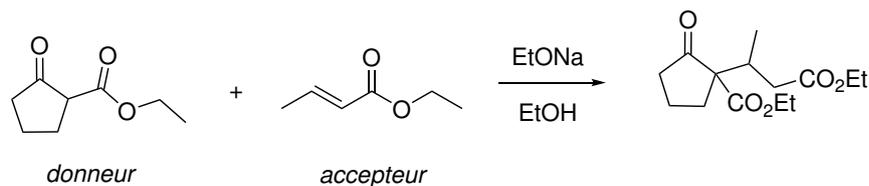


(b)

IV.3 Généralisation à d'autres accepteurs de Michael

Tout **énolate** (ou équivalent) peut faire une **addition 1,4** sur un accepteur de Michael (molécule possédant une liaison C=C rendue électrophile par la conjugaison avec un groupe mésomère attracteur).

Exemple :



Auto-test : proposer un mécanisme pour cette réaction.

SYNTHÈSE

Les « savoirs »

- ☞ Définir l'équilibre céto-énolique (équilibre tautomère). Le représenter sur un exemple.
- ☞ Commenter la position de l'équilibre céto-énolique dans le cas général. Citer deux exceptions classiques.
- ☞ Définir un anion énolate. Donner un exemple.
- ☞ Donner un ordre de grandeur du pK_a du couple carbonyle/énolate.
- ☞ Lister des critères de choix d'une base pour déprotoner un carbonyle en α . Deux exemples de bases classiquement utilisées.
- ☞ Énolate obtenu sous contrôle cinétique ou thermodynamique : fournir un exemple judicieusement choisi et explication.
- ☞ Écrire le bilan de la réaction de C-alkylation.
- ☞ Écrire le mécanisme de la réaction de C-alkylation.
- ☞ Écrire le bilan de l'aldolisation simple.
- ☞ Écrire le mécanisme de l'aldolisation simple en milieu basique.
- ☞ Définir une α -énone et d'un α -éнал. Exemples.
- ☞ Écrire le bilan de la réaction de crotonisation.
- ☞ Écrire le mécanisme de la crotonisation en milieu acide.
- ☞ Écrire le mécanisme de la crotonisation en milieu basique.
- ☞ Écrire le bilan de la condensation aldolique.
- ☞ Définir l'aldolisation croisée.
- ☞ Décrire la sélectivité de l'aldolisation croisée.
- ☞ Quels sont les cycles les plus stables? Quels sont ceux les moins stables qu'il faut éviter de former sur une copie?
- ☞ Écrire le bilan de l'aldolisation croisée dirigée.
- ☞ Écrire le bilan de l'addition de MICHAEL.
- ☞ Écrire le mécanisme de l'addition de MICHAEL.

Les « savoir-faire »

- ⚡ Équilibre céto-énolique : définition, écriture sur des exemples, condition sur le composé carbonylé, position de l'équilibre de façon générale et exceptions.
- ⚡ Anion énolate : définition, pK_a , critères de choix de la base pour la synthèse, régiosélectivité éventuelle de la déprotonation.
- ⚡ C-alkylation des énolates : bilan de la réaction, mécanisme, régiosélectivité.
- ⚡ (★) C-alkylation des énolates VS O-alkylation : conditions opératoires pouvant influencer l'une ou l'autre, exemples.
- ⚡ Aldolisation simple : bilan, exemples, mécanisme en milieu basique, propriétés de la réaction, optimisation (description succincte du montage, à l'oral).
- ⚡ (★) Aldolisation simple en milieu acide : mécanisme (« exercice-type »).
- ⚡ Réaction de crotonisation : bilan, mécanisme en milieu basique, mécanisme en milieu acide, notion de condensation aldolique (bilan).
- ⚡ Aldolisation croisée : définition, exemple-type de l'aldolisation entre l'éthanal et le propanal (mécanisme et produits), conséquences sur la sélectivité, exemple-type de l'aldolisation entre l'éthanal et la propanone (produits seulement...), aldolisation croisée (trois étapes à connaître).
- ⚡ Addition de MICHAEL : définition d'une α -énone ou d'un α -éнал, bilan de l'addition de MICHAEL, mécanisme.