

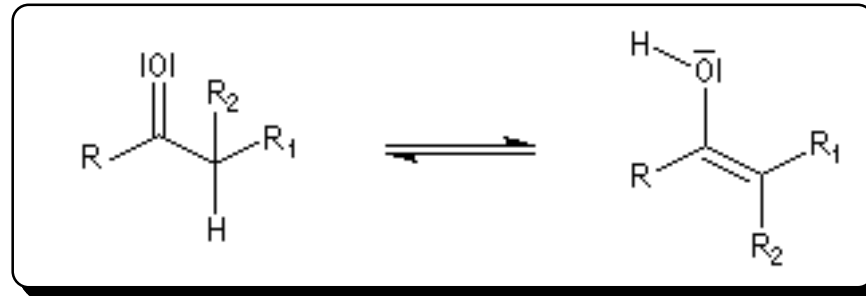
Les carbonyles (partie 2)

1. Tautomérie céto-énolique
2. Réactivité en position α
3. Déprotonation en position α
4. Alkylation en position α
5. Ether d'énol silylé

1. Tautomérie céto-énolique

Définition :

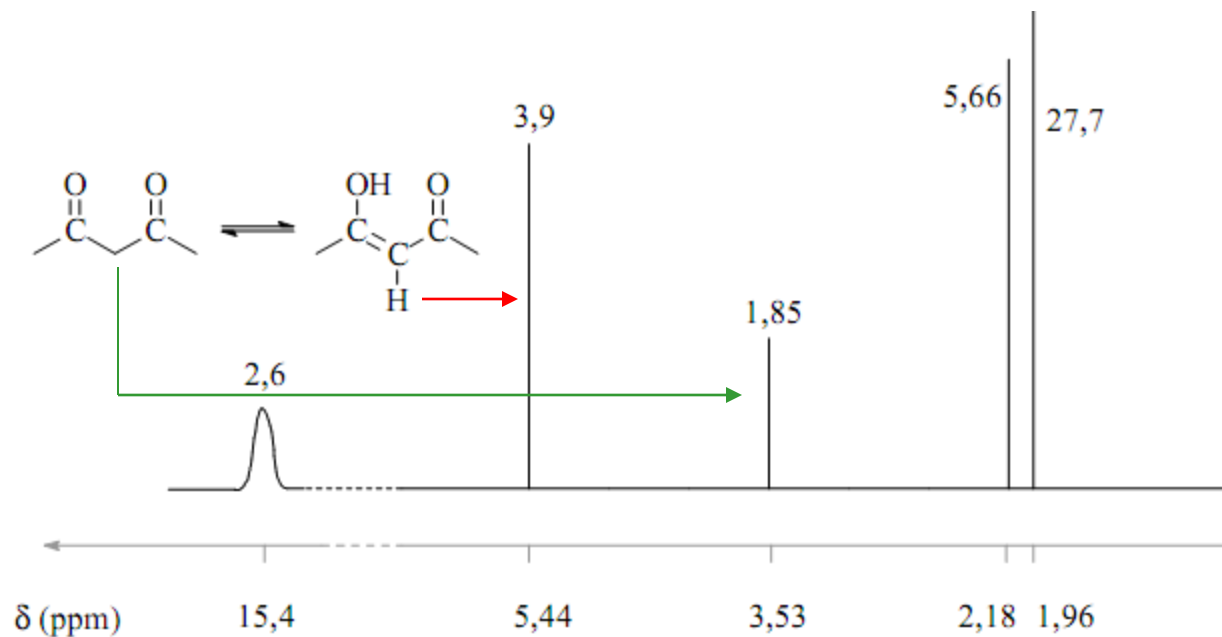
- Une tautomérie est un cas particulier de transformation entre deux espèces, se traduisant par le changement de position d'un atome d'hydrogène, d'un site à un autre, dans une molécule.
- La tautomérie céto-énolique est l'équilibre entre un composé carbonylé possédant au moins un atome d'hydrogène sur l'atome de carbone en α du groupe carbonyle et un énol.
- Bilan: **migration 1,3** du proton avec basculement de la double liaison :



- Aucune variation de pH : le proton « perdu » est capté par l'oxygène
- Mise en évidence de cet équilibre par analyse RMN, IR: possibilité de quantifier les différentes espèces.

1. Tautomérie céto-énolique

Spectre simulé (à l'aide de valeurs expérimentales) à 200 MHz dans le CDCl_3



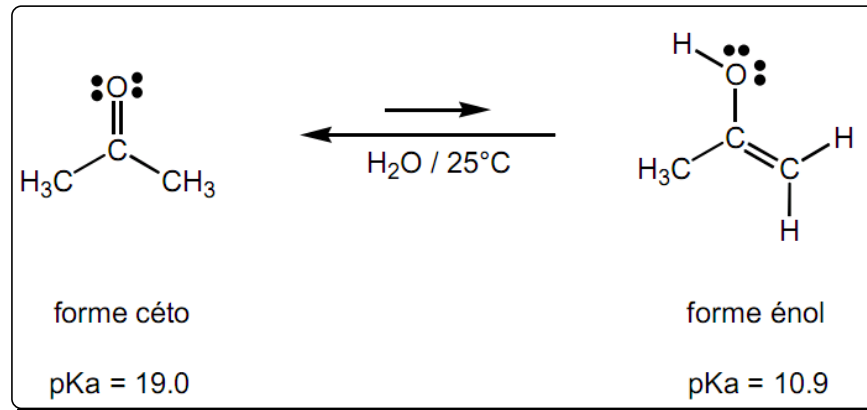
La mesure des intégrations respectives de l'atome d'hydrogène **CH** de l'énol (1 H, 5,44 ppm δ = , intégration 3.9) et du groupe méthylène (**CH₂**) du composé carbonylé (2 H, 3,53 ppm δ = , intégration 1,85) permet de retrouver les proportions des deux espèces, soit environ **80 % d'énol**.

1. Tautomérie céto-énolique

- La position de l'équilibre dépend essentiellement du composé étudié et du solvant choisi.
- La réaction de formation de l'énol à partir du composé carbonyle s'appelle **l'énolisation**.

• Aldéhydes et Cétones :

- Cet équilibre est très peu présent dans les aldéhydes et les cétones qui ont leur fonction C=O isolée d'autres groupes insaturés par au moins 2 liaisons simples (ex : aldéhydes ou cétone aliphatiques)
- Néanmoins la proportion d'énol est plus présente dans les aldéhydes que les cétones
- La proportion d'énol à l'équilibre est très faible dans le cas de l'acétone (propanone), inférieure à 10^{-6}



- Calcul thermodynamique sur les valeurs d'enthalpie libre standard de formation :

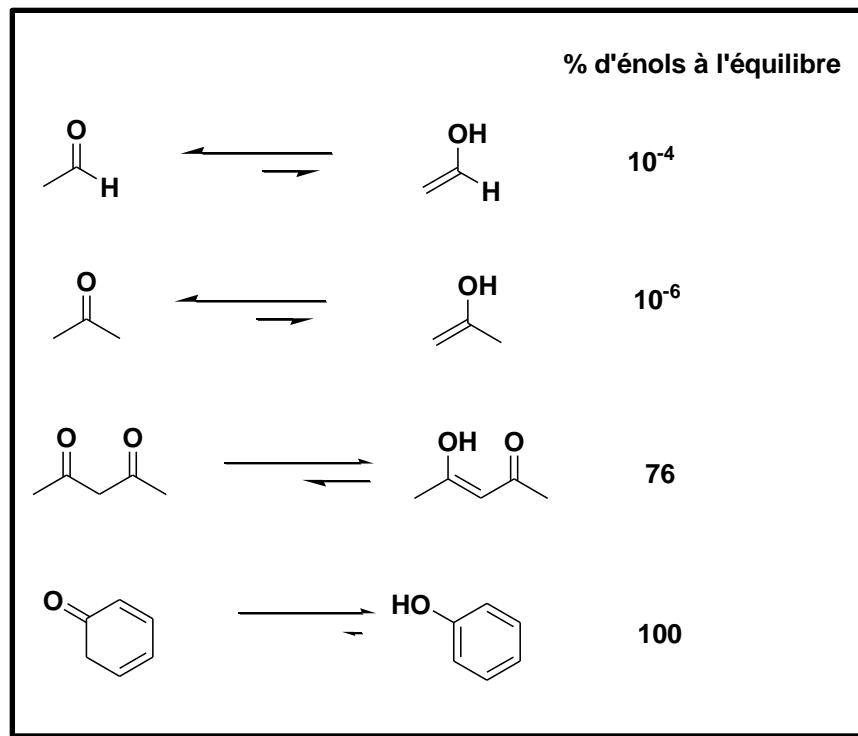
L'énol est beaucoup moins stable que son dérivé carbonyle

1. Tautomérie céto-énolique

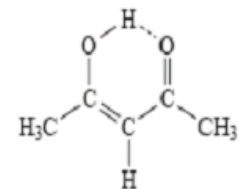
- De plus une combinaison de double liaison C=C et d'une liaison simple O-H est un peu moins stable que C=O et C-H :

	Bond to H	Liaison π	Somme
forme cétonique (C-H)	440	(C=O) 720	1160
forme énolique (O-H)	500	(C=C) 620	1120

Les constantes d'équilibre de réaction d'énolisation dépendent fortement de la structure des molécules concernées et impliquent différents facteurs de stabilisation de la forme énolique tels que la formation de liaisons hydrogène, ou l'aromaticité.



Liaisons H intra, cycle à 6, délocalisations



Dicarbonyl, conjugaison

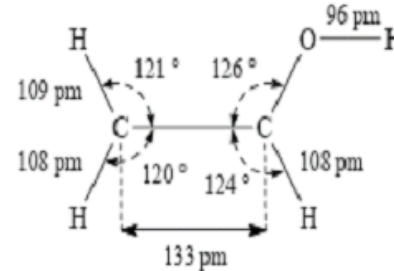
Aromatisation



1. Tautomérie céto-énolique

Géométrie de l'énol :

- Angle de 120° , longueur C=C normale (pm = 10^{-12} m)
- Géométrie **plane**



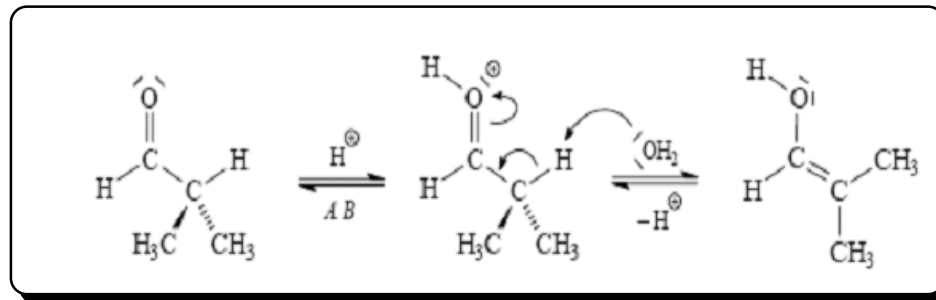
Réactivité :

- Enol plus réactif que les alcènes vis-à-vis des électrophiles (réagissent par effet +M)
- La réaction est lente en milieu neutre, possibilité d'acido-basido catalyser cette réaction

Enolisation en milieu acide :

Le composé carbonylé peut se protoner sur l'atome d'oxygène en milieu acide.

L'atome d'hydrogène en α du carbonyle est rendu **plus acide**, l'eau (base) peut arracher cet atome et fournir l'énol. Toutes les étapes sont bien entendu **réversibles**.

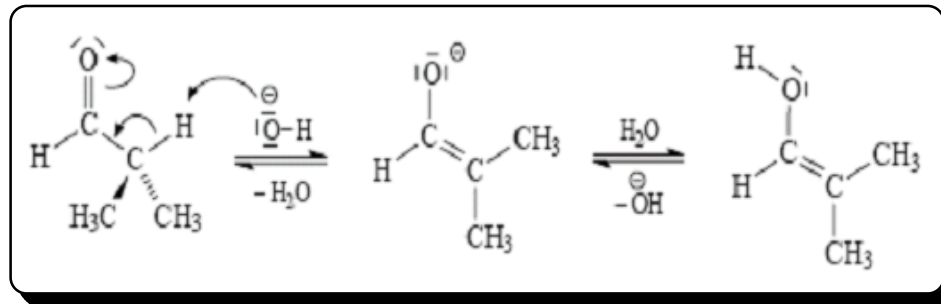


La première étape est rapide et facile, la seconde est l'étape cinétiquement difficile

1. Tautomérie céto-énolique

Enolisation en milieu basique:

Formation d'énolates puis protonation, réactions acide-base au sens de Brønsted



- En milieux basique la base (ion hydroxyde) peut partiellement déprotoner le composé carbonylé (étape cinétiquement difficile).
- La reprotonation facile de la base conjuguée fournit l'énol.
- La protonation sur O est plus facile que sur C (simple modification du réseau OH des liaisons covalentes et des liaisons hydrogène)
- En outre, la réaction de protonation est plutôt sous contrôle de charge (interactions électrostatiques).

2. Réactivité en position α

Formation des énolates :

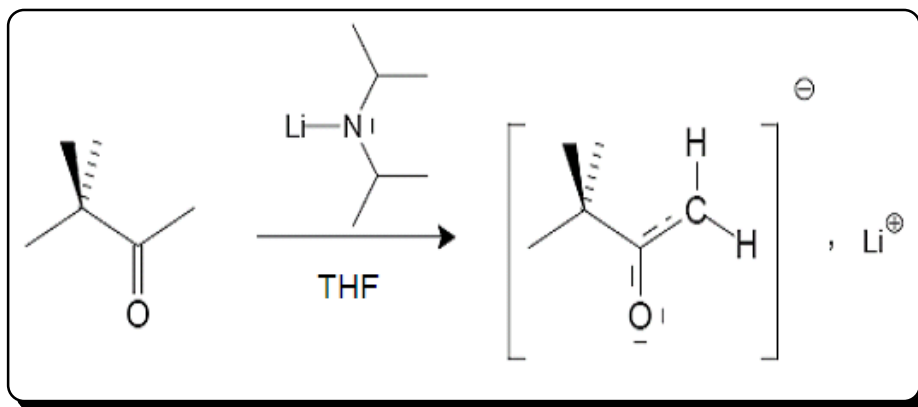
❑ Le proton en alpha d'un aldéhyde ou d'une cétone a un caractère légèrement acide :

pKa au alentour de **20**

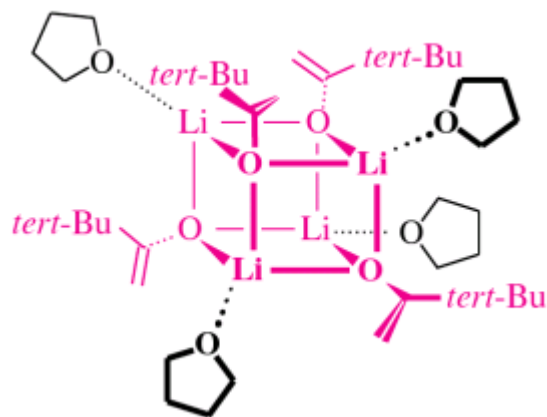
❑ En solution aqueuse (NaOH), la quantité d'énolate est très faible.

❑ Si l'on veut alkyler un énolate il faut que la réaction soit **quantitative**, utilisation de base plus forte en milieu non aqueux ex : LDA (pKa 35), NaH (pKa 30) mais **surtout pas BuLi** (addition sur carbonyle!!!)

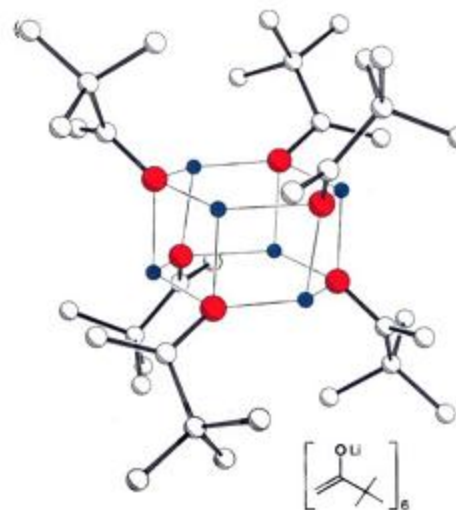
Dans ces conditions déprotonation totale. Il est alors possible d'isoler l'énolate sous forme de cristal (généralement d'oligomères)



2. Réactivité en position α



agrégat d'énolate de lithium



Structure cristalline d'énolate de lithium

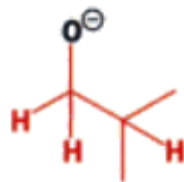
▪ C=C-O PLAN

- Caractère nucléophile partagé entre l'atome d'oxygène et l'atome de carbone qui a perdu l'atome d'hydrogène.
- La charge négative essentiellement portée par l'atome d'oxygène appelée «anion énolate».
- Un tel anion est un composé ambidenté puisqu'il possède deux sites de réactivité.

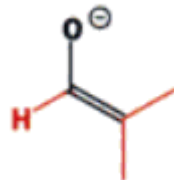
2. Réactivité en position α

Structure de l'ion énolate :

- L'anion énolate est caractérisé par une forte délocalisation électronique, responsable de sa stabilité particulière

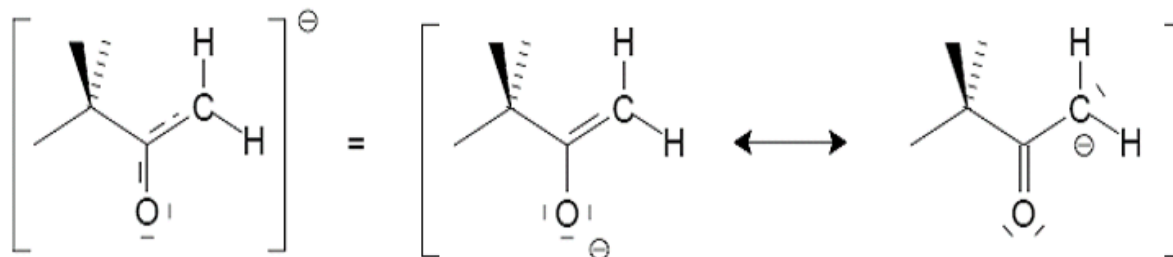


Alcoolate : non conjugué
Moins stable



Enolate: conjugué, stable

- Géométrie **PLANE**
- Les énolates sont beaucoup plus réactifs que les énols
- Nous pouvons représenter l'anion énolate par l'ensemble de deux formules mésomères.
- La formule mésomère « majoritaire » est celle où la charge négative est portée par l'oxygène plus électronégatif

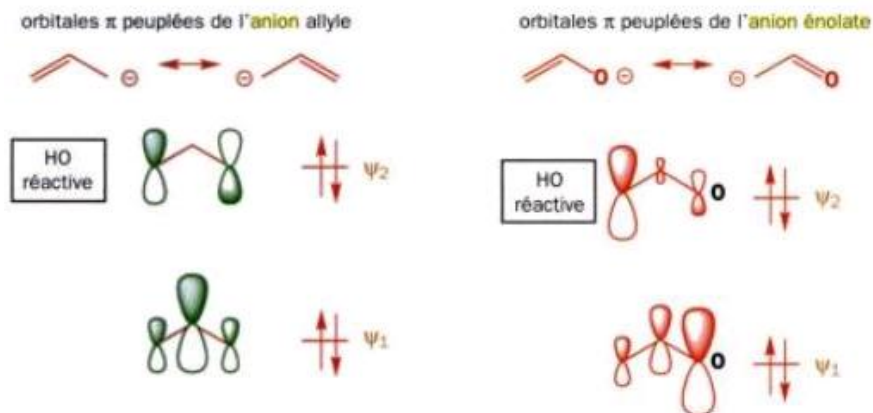


majoritaire

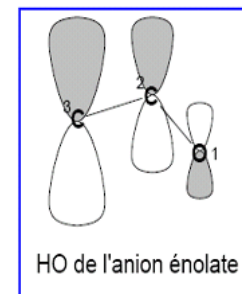
2. Réactivité en position α

Enolate : Méthode de Hückel

• Un ion énolate ressemble beaucoup à un système allylique. Chaque atome de carbone apporte un électron tandis que l'atome d'oxygène en fournit deux.



• Les résultats du calcul montrent : que pour la HO, l'OA de l'atome de carbone 3 a un coefficient plus élevé que l'OA de l'atome d'oxygène ; les électrophiles se fixeront sur cet atome si la réaction est sous contrôle orbitalaire.



- les **électrophiles durs** réagiront de préférence au niveau de l'**atome d'oxygène** qui possède la charge la plus élevée (contrôle de charge)
- les **électrophiles mous** réagiront de préférence au niveau de l'**atome de carbone** (contrôle orbitalaire).

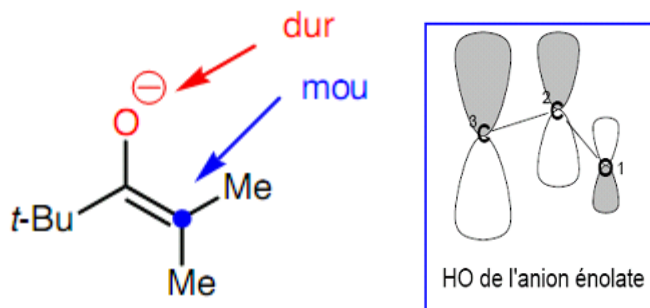
2. Réactivité en position α

Théorie HSAB (Hard and Soft Acids and Bases, théorie de Pearson), rappel :

<u>Acide</u>	dur	petite taille, fortement électropositif, difficile à réduire
	mou	grande taille, peu électropositif, facile à réduire

<u>Base</u>	dure	Fortement électronégative, peu polarisable, difficile à oxyder (fortement chargée, orbitales contractées)
	molle	faiblement électronégative, très polarisable, facile à oxyder

Pour l'énolate : l'**oxygène** est le centre nucléophile **DUR**, et le carbone **C3** le centre nucléophile **MOU**



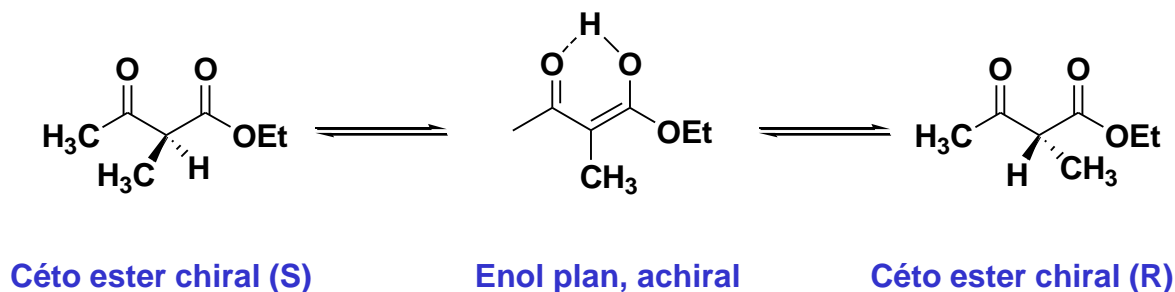
2. Réactivité en position α

Bases (Nucleophiles)	Acids (Electrophiles)
<p><i>Hard</i></p> <p>H_2O, OH^-, F^- CH_3CO_2^-, PO_4^{3-}, SO_4^{2-} Cl^-, CO_3^{2-}, ClO_4^-, NO_3^- ROH, RO^-, R_2O NH_3, RNH_2, N_2H_4</p> <p><i>Borderline</i></p> <p>$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, N_3^-, Br^-, NO_2^-, SO_3^{2-}, N_2</p> <p><i>Soft</i></p> <p>R_2S, RSH, RS^- I^-, SCN^-, $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ R_3P, R_3As, $(\text{RO})_3\text{P}$ CN^-, RNC, CO C_2H_4, C_6H_6 H^-, R^-</p>	<p><i>Hard</i></p> <p>H^+, Li^+, Na^+, K^+ Be^{2+}, Mg^{2+}, Ca^{2+} Al^{3+}, Ga^{3+} Cr^{3+}, Co^{3+}, Fe^{3+} $\text{CH}_3\text{Sn}^{3+}$ Si^{4+}, Ti^{4+} Ce^{3+}, Sn^{4+} $(\text{CH}_3)_2\text{Sn}^{2+}$ BeMe_2, BF_3, B(OR)_3 $\text{Al(CH}_3)_3$, AlCl_3, AlH_3 RPO_2^+, ROPO_2^+ RSO_2^+, ROSO_2^+, SO_3 I^{7+}, I^{5+}, Cl^{7+}, Cr^{6+} RCO^+, CO_2, NC^+ HX (hydrogen bonding molecules)</p> <p><i>Borderline</i></p> <p>Fe^{2+}, Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Pb^{2+}, Sn^{2+}, $\text{B(CH}_3)_3$, SO_2, NO^+, R_3C^+, C_6H_5^+</p> <p><i>Soft</i></p> <p>Cu^+, Ag^+, Au^+, Tl^+, Hg^+ Pd^{2+}, Cd^{2+}, Pt^{2+}, Hg^{2+}, CH_3Hg^+, Co(CN)_5^{2-} Ti^{3+}, $\text{Ti(CH}_3)_3$, BH_3 RS^+, RSe^+, RTe^+ I^+, Br^+, HO^+, RO^+ I_2, Br_2, ICN, etc. trinitrobenzene, etc. chloranil, quinones, etc. tetracyanoethylene, etc. O, Cl, Br, I, N, RO^\cdot, RO_2^\cdot M^0 (metal atoms) bulk metals CH_2, carbenes</p>

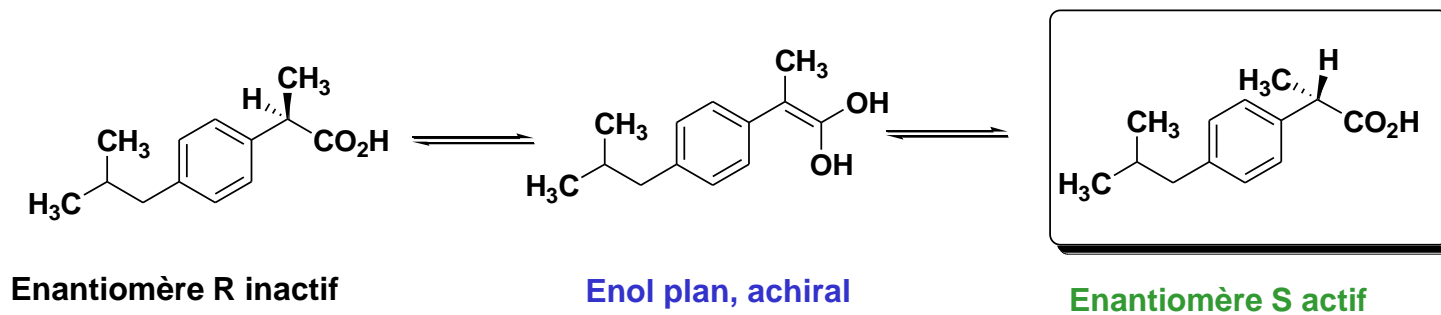
2. Réactivité en position α

- Les énols et énolates sont des composés **plans** d'où la conséquence suivante :

Si l'énol ou l'énolate possède un centre asymétrique en alpha du carbonyle il y a racémisation



- Enolisation au sein du corps humain : Ibuprofène !!!**



Vendu dans le commerce sous forme racémique : notre corps se charge de faire l'énolisation !!!!

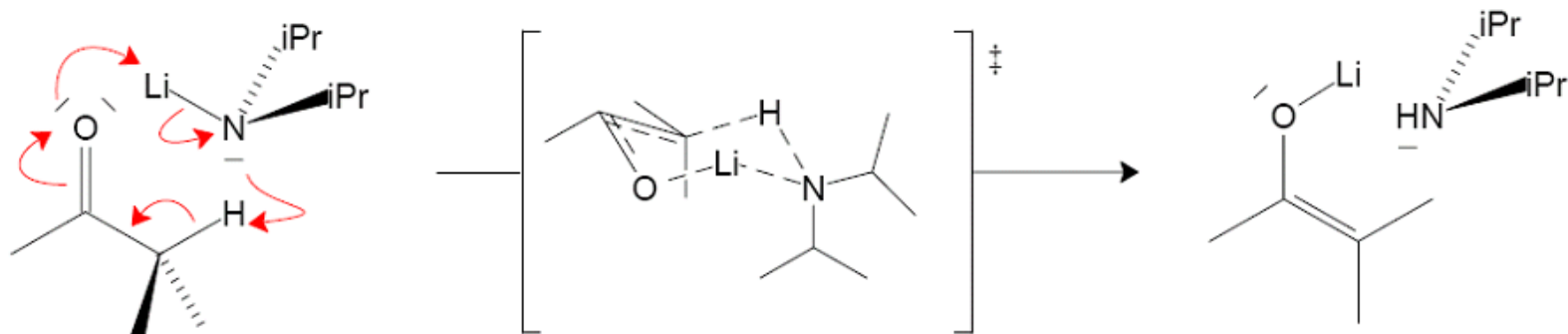
3. Déprotonation en α

Vu précédemment : les composés carbonylés ayant en général un caractère acide très faible, il faut utiliser une base assez forte pour en réaliser la déprotonation totale, comme les hydrures alcalins ou les amidures encombrés (cyclohexylamidure ou diisopropylamidure de lithium – LDA).

Rappelons que la valeur du pK_A du couple amine/amidure est de **l'ordre de 35**.

ATTENTION ! La **déprotonation totale** des aldéhydes n'est pratiquement **jamais mise en œuvre** : ceux-ci donnent des réactions rapides avec l'énolate formé, en particulier l'aldolisation (étudiée plus loin).

Dans le cas de l'utilisation du LDA, le mécanisme de déprotonation fait intervenir un état de transition cyclique à 6 centres :



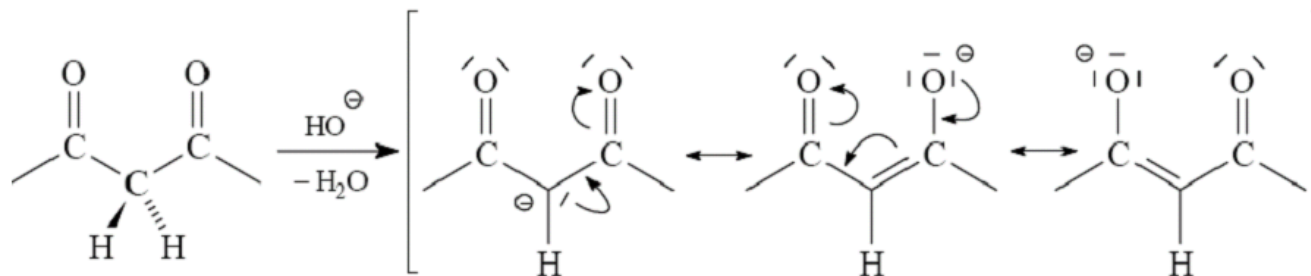
3. Déprotonation en α

Généralisation :

De nombreux composés présentent des propriétés acides comparables à celles des aldéhydes ou cétones : les **composés β -dicarbonylés** (groupement attracteur : $C\equiv N$ ou $C=O$)

Carbanion : charge stabilisée par délocalisation : possibilité d'une déprotonation quantitative en milieu aqueux.

Pour la pentane-2,4-dione : la valeur du pK_A est voisine de 9, donc la molécule est totalement déprotonée par la soude aqueuse



Les composés β -dicarbonylés : fréquemment utilisés pour leur caractère nucléophile sur l'atome de carbone central (synthèse malonique dans les prochains chapitres).

3. Déprotonation en α

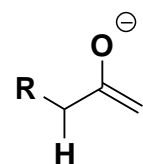
Enolate : Régiosélectivité de la déprotonation :

Si le composé a plusieurs sites éno lisables : régiosélectivité de la déprotonation???

Tout dépend du type de contrôle :

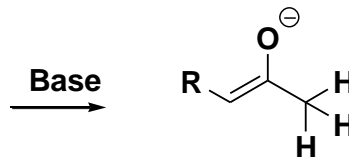
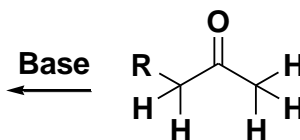
• **Contrôle cinétique** : l'énolate majoritaire correspond à l'atome d'hydrogène le plus facile à arracher, donc le plus dégagé stériquement et le plus acide.

• **Sous contrôle thermodynamique** : l'énolate majoritaire est le plus stable, correspondant à la double liaison C=C la plus substituée (aussi la plus conjuguée) dans la formule mésomère énolate



cinétique

- le moins substitué
- favorisé par base encombrée (forte)
- favorisé par basse temp
- favorisé par temps court
- produit "le plus facile, rapide" à faire



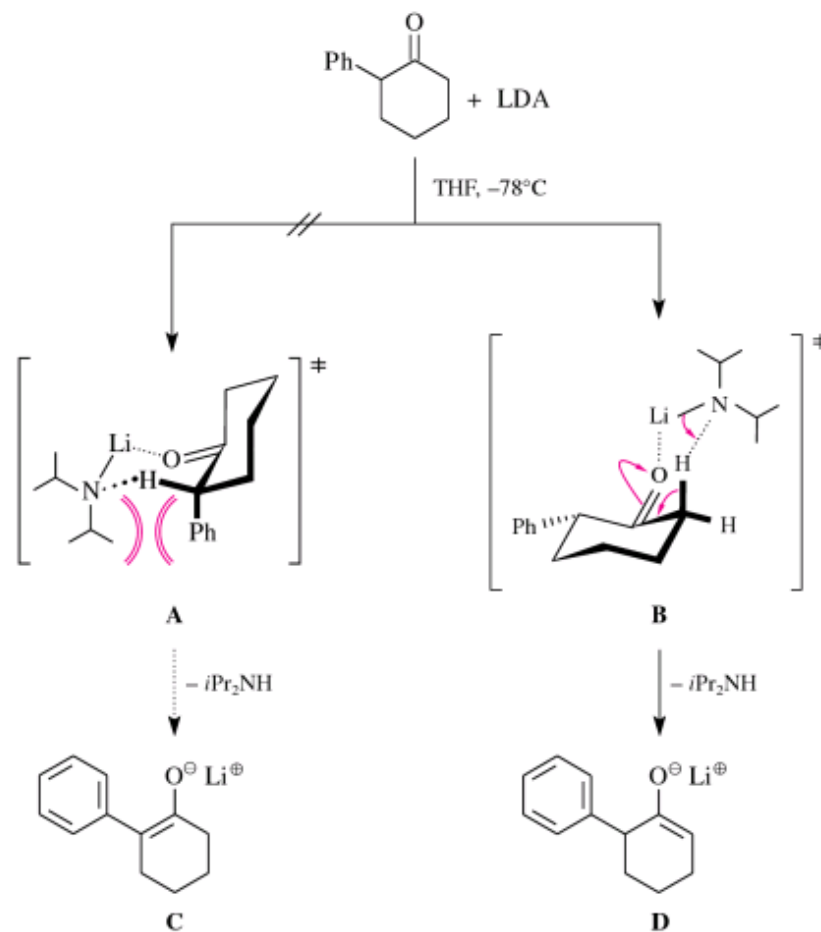
thermodynamique

- le plus substitué
- le plus stable
- favorisé par excès cétone
- favorisé par temps long
- favorisé par base faible

3. Déprotonation en α

EX : phénylcyclohexanone déprotonée par le LDA :

- A basse température, l'équilibre n'est pas établi entre les deux énolates (quelles que soient les proportions de réactifs) (état figé) alors qu'il l'est à température ambiante.



• A température ambiante l'énolate le plus substitué, le plus conjugué (thermodynamique).

Thermodynamic enolate

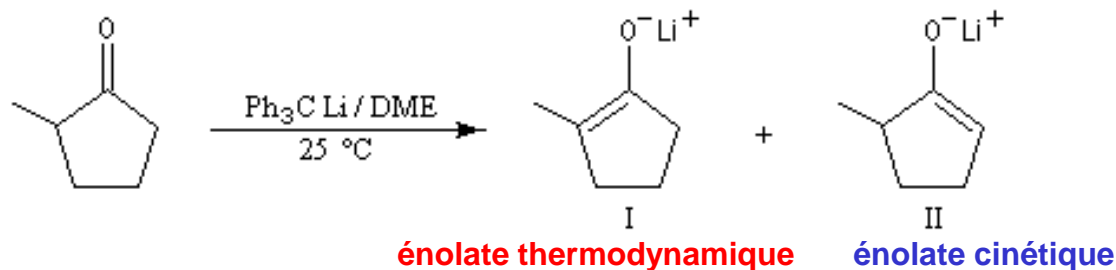
Kinetic enolate

• A très basse température (-78°C) il se forme l'énolate le moins substitué (cinétique),

3. Déprotonation en α

Autre exemple :

□ l'énolate (II) est obtenu par déprotonation de l'hydrogène possédant la plus grande acidité cinétique (le plus « facile » à déprotoner) (DME = Diméthoxyéthane).



□ **Base encombrée (Ph_3CLi)** : la vitesse de déprotonation de la cétone est la plus grande du côté le plus dégagé.

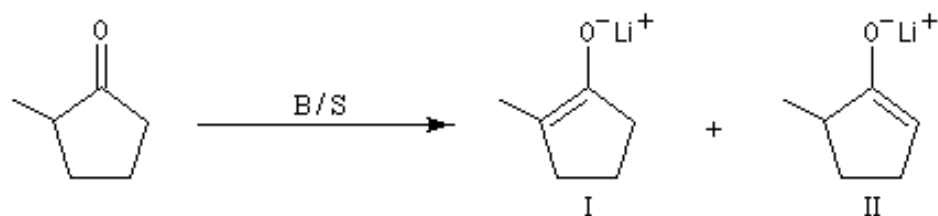
L'énolate (II) qui est le plus **vite** formé est **sous contrôle cinétique**
(on cherche l'irréversibilité de la réaction)

□ l'énolate (I), (double liaison la plus substituée), est le plus stable. Même s'il est formé plus lentement que II, il est majoritaire si les conditions permettent un équilibre entre I et II c'est-à-dire dans les conditions d'un contrôle thermodynamique.

L'énolate (I) qui est le plus **stable** formé est **sous contrôle thermodynamique (équilibre)**
(on cherche la réversibilité de la réaction)

3. Déprotonation en α

❑ La **déprotonation cinétique** favorisée par une base très forte comme le diisopropylamidure de lithium (LDA), un solvant dipolaire **aprotique** (évite la reprotonation). Il faut ajouter à cela qu'une **température très basse ralentit la mise en équilibre** entre les énolates.

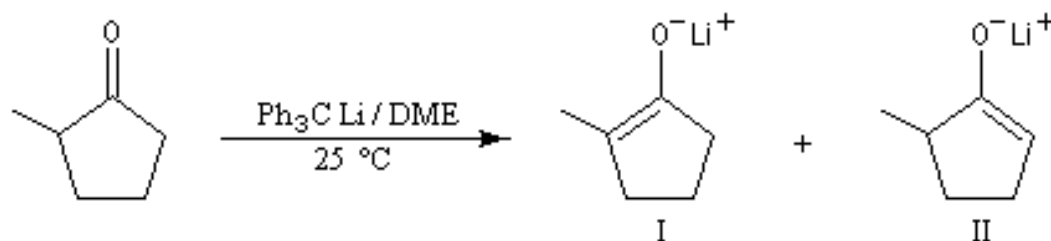


Base (B) / Solvant (S)	I	II
LDA/DME	1	99
Et ₃ N/DMF	78	22

❑ La **déprotonation thermodynamique** favorisée par une base faible comme le MeONa ou NEt₃ (ou petite forte : NaH) dans un solvant dipolaire **protique**. Il faut ajouter à cela qu'une **température plus élevée** et un temps de réaction long favorise la mise en équilibre entre les énolates.

3. Déprotonation en α

La présence d'un **excès de cétone** favorise la formation de l'énolate le plus **stable** par échange de protons (équilibre).

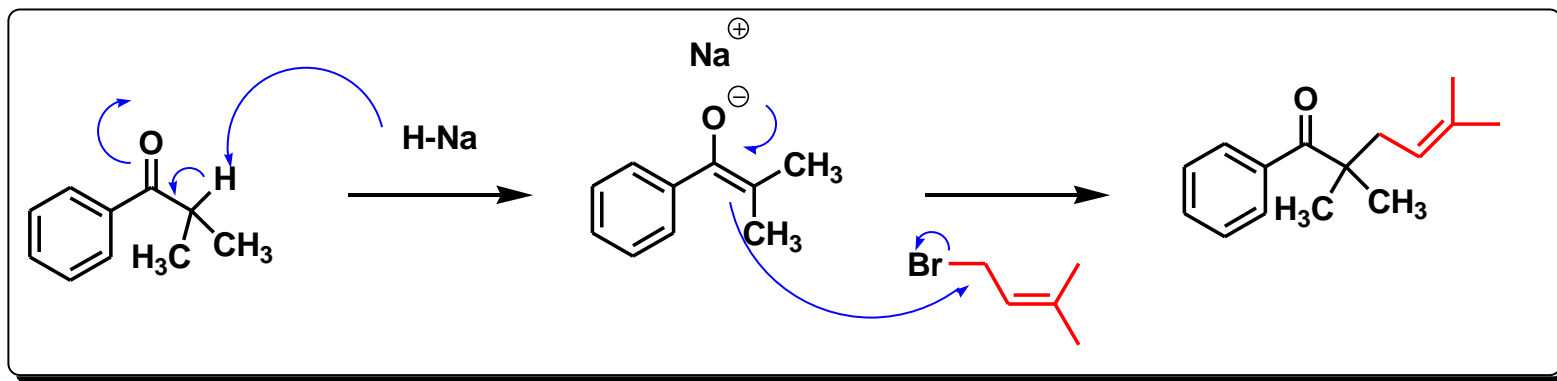
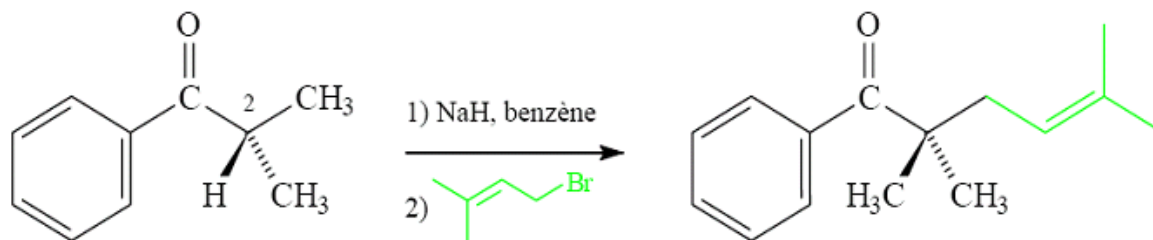


Conditions de la réaction	I	II
Cétone additionnée à un excès de base	28	72
Excès de cétone additionnée à la base	78	22

4. Alkylation en α

❑ Les énolates réagissent en tant que **nucléophiles (HO)** vis-à-vis de divers **électrophiles (BV)**

❑ **Rappel** : impossible d'alkyler **directement** un aldéhyde (possibilité en le transformant en énamine ou éther d'énol silylés (vu plus tard))



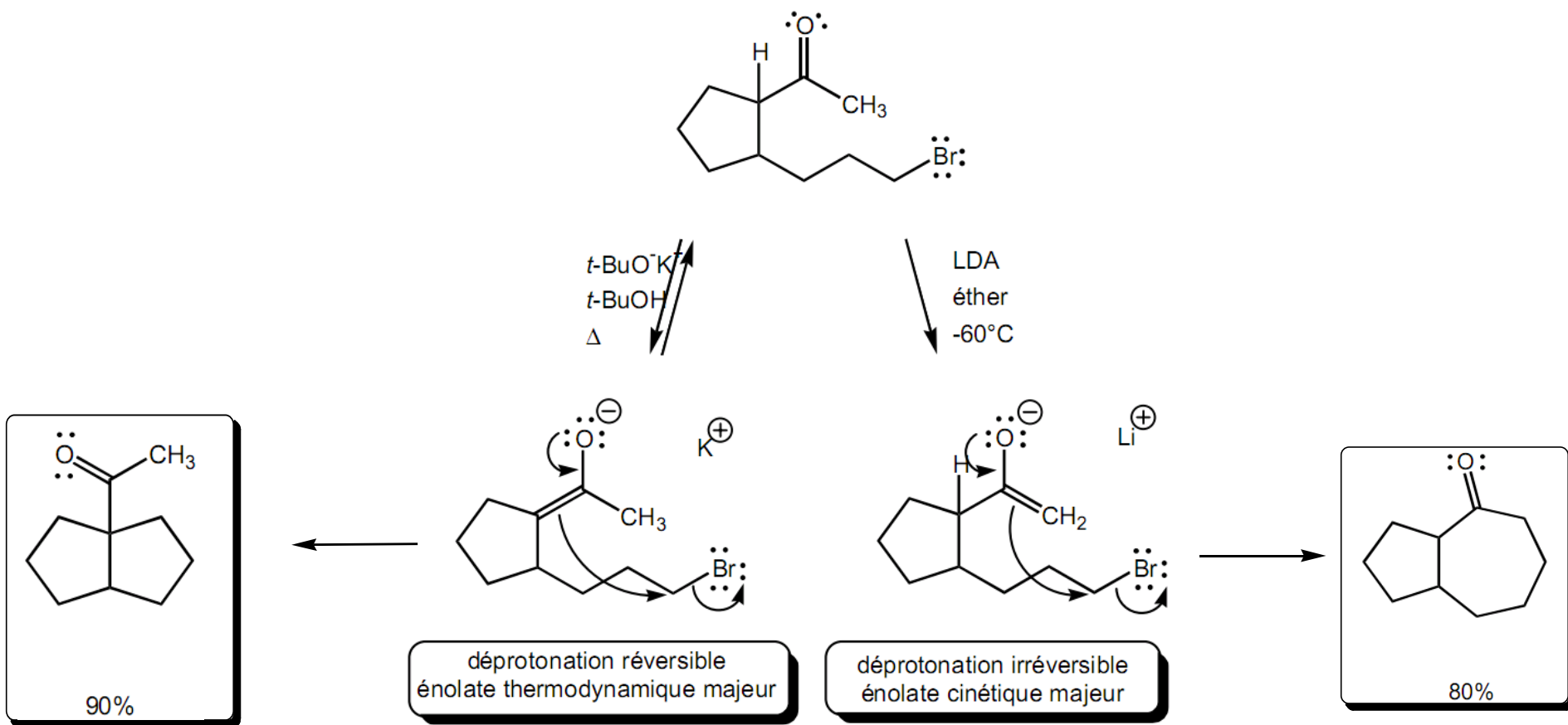
❑ La première étape : la déprotonation de la cétone énoisable sur l'atome de carbone 2.

❑ La seconde étape : substitution nucléophile sur le 1-bromo-3-méthylbut-2-ène (de type S_N2) :

Augmentation de la taille de la chaîne carbonée et conservation des fonctions.

4. Alkylation en α

Alkylations régiosélectives :

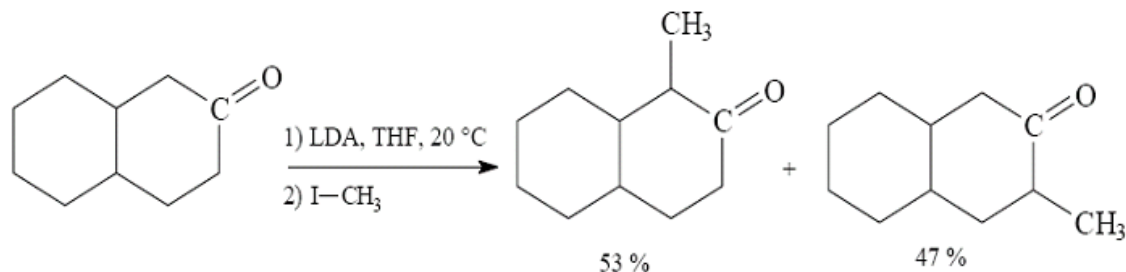


4. Alkylation en α

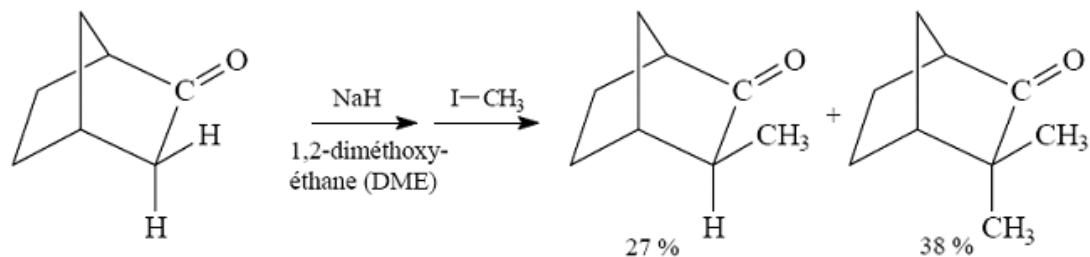
Difficultés rencontrées :

❑ **Régiosélectivité** de formation de l'énolate sur des cétones non symétriques :

Deux sites énalisables, la réaction d'alkylation est possible sur les deux sites

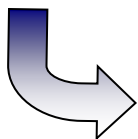


❑ **Polyalkylations :**



Si la cétone possède deux atomes d'hydrogène énalisables : présence d'un composé dialkylé :

L'énolate de la cétone monoalkylée réagit avec l'énolate de départ (acide base): polyalkylation



Utilisation d'énamines (cétone masquée) vue au chapitre des amines

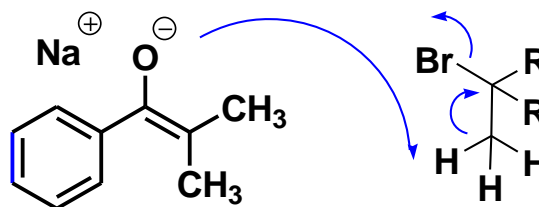
4. Alkylation en α

Difficultés rencontrées :

❑ Elimination :

Sur un composé halogéné encombré : au lieu de la réaction de substitution réaction d'élimination E2 (Enolate est une base forte).

Réactions d'alkylations avec **halogénométhane**s, les halogénés primaires voire secondaires.



❑ Compétition entre C- et O-alkylation :

Comme vu précédemment l'énolate présente 2 sites nucléophiles, caractère ambivalent :

O-alkylation vs C-alkylation

Tout dépend des conditions opératoires et des réactifs (mou ou dur).

4. Alkylation en α

Difficultés rencontrées :

❑ Compétition entre C- et O-alkylation :

Il est possible d'orienter la réactivité, **3 paramètres principaux** :

- Le contre ion de l'énolate
- Le solvant de réaction
- La nature de l'électrophile qui réagit

▪ *Le contre ion de l'énolate :*

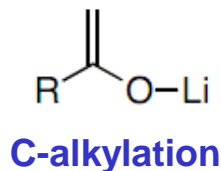
C-alkylation favorisée avec des contre ions métalliques, acide de Lewis fort, très électronégatif (tel Li^+)

Le contre ion va « masquer » la densité électronique de l'oxygène.

O-alkylation favorisée avec des contre ions, acide de Lewis faible, moins électronégatif (tel K^+ , NBu_4^+)

Le contre ion faiblement lié à O va permettre de « libérer » la densité électronique autour de O.

Liaison Li-O courte, moins polarisée,
moins de densité e^-



Liaison K-O courte, plus polarisée,
Plus grande densité e^- autour de O

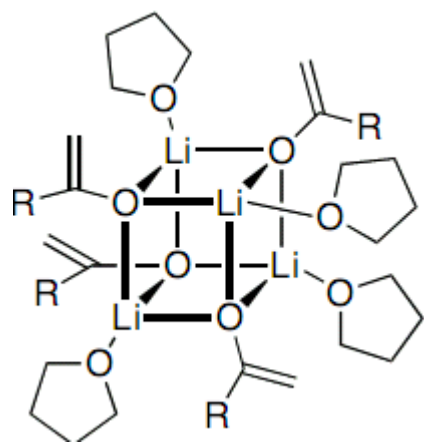
4. Alkylation en α

□ Compétition entre C- et O-alkylation :

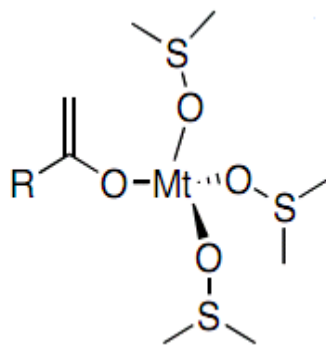
▪ Le solvant de réaction :

C-alkylation favorisée dans les solvants à caractère acide de Lewis faible (faible coordination avec le métal), ex: THF. Un solvant protique (ex: butanol) solvate fortement l'oxygène par liaison hydrogène et bloque sa réactivité.

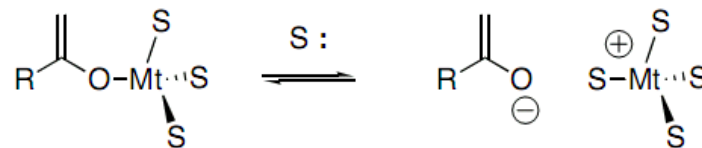
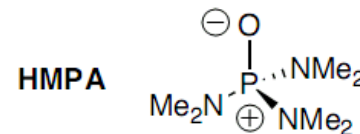
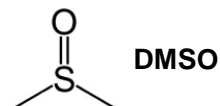
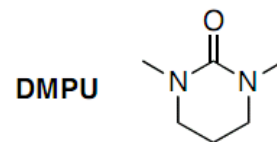
O-alkylation favorisée dans les solvants acide de Lewis fort (très dissociant), ex: HMPA, DMPU, DMSO. Il va permettre de « libérer » la densité e^- autour de l'oxygène.



C-alkylation favorisé
O lié à 3 Li^+ , Agrégat



O-alkylation favorisée
O lié à 1 contre ion, monomère

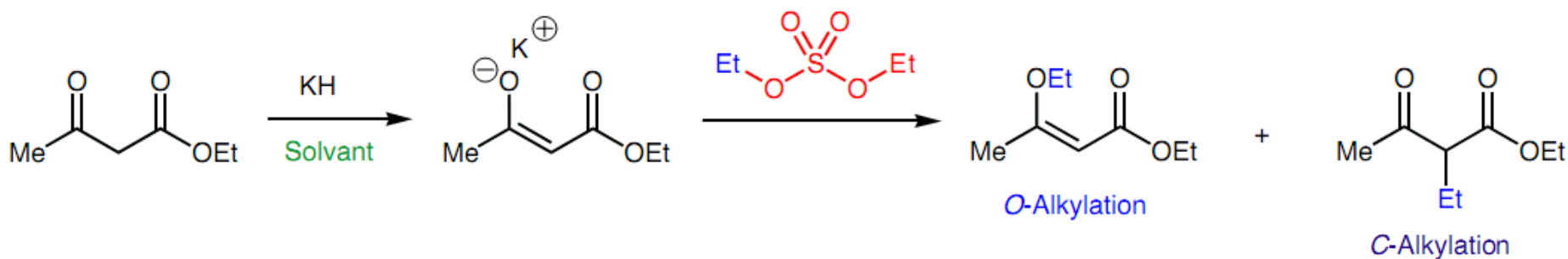


Enolate « nu »

4. Alkylation en α

□ Compétition entre C- et O-alkylation :

Le solvant de réaction :



Favorise O-alkylation (aprotique polaire)

Solvant	O-Alkylation	C-Alkylation
HMPA	83%	15%
<i>t</i> -BuOH	0%	94%
THF	0%	94%

Favorise C-alkylation

4. Alkylation en α

❑ Compétition entre C- et O-alkylation :

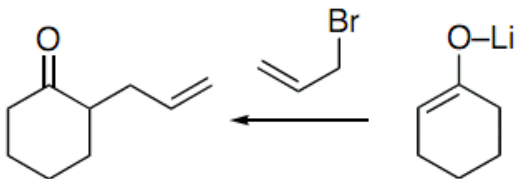
▪ *La nature de l'électrophile qui réagit (Le paramètre le **plus important**)*

Influence de la polarisabilité de la liaison C-X (X étant le groupe partant de l'électrophile).

- Grande polarisabilité (déformation du nuage e^- , liaison C-X peu polaire, faible différence EN) de la liaison C-X : **C-alkylation favorisée** (contrôle orbitalaire, électrophile ayant des orbitales diffuses)
- Si faible polarisabilité (liaison C-X très polaire, forte différence EN, contrôle de charge) : **O-alkylation favorisée**

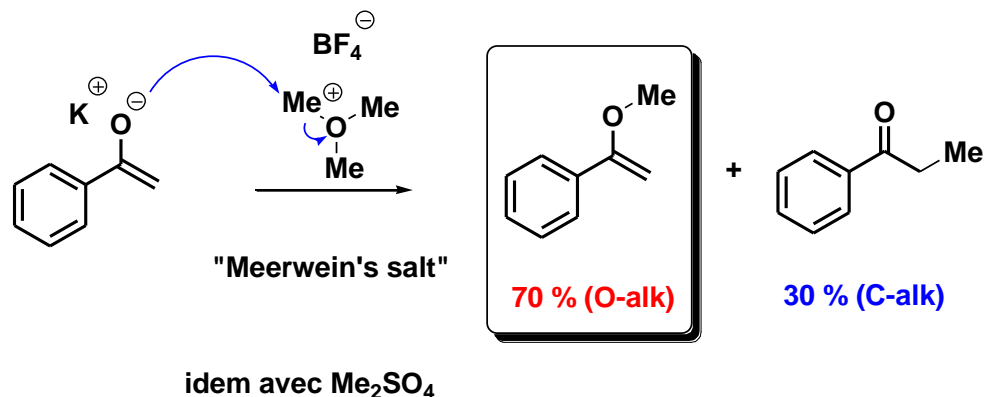
C-alkylation favorisée

C-X peu polaire : R-I, R-Br, R-Cl et R-OTs (intermédiaire)



O-alkylation favorisée

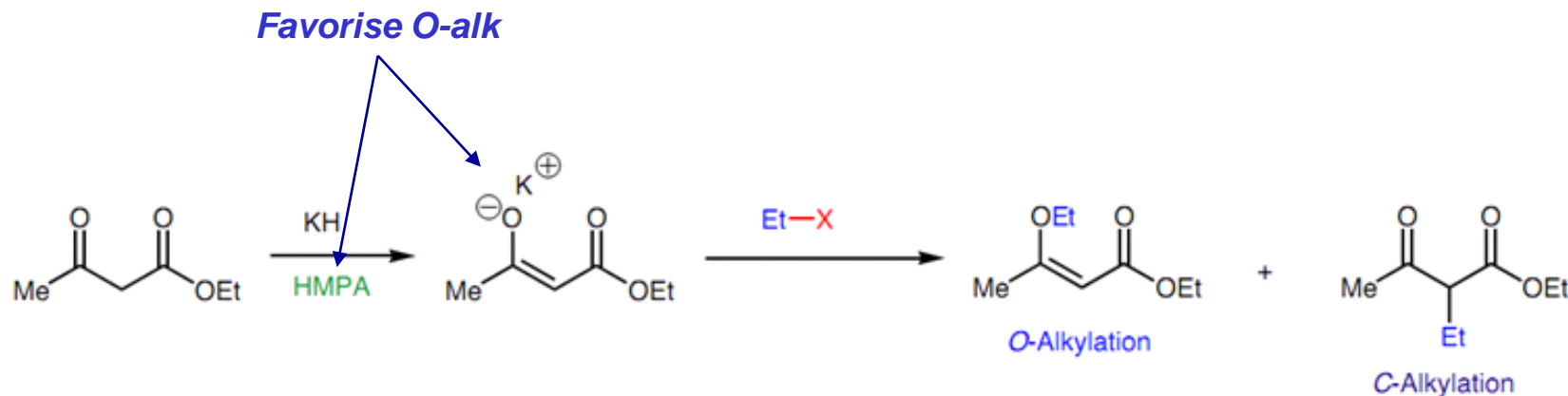
C-X polaire : R_2SO_4 , $RCOCl$, R_3SiCl ...



4. Alkylation en α

□ Compétition entre C- et O-alkylation :

■ Combinaison de tous les paramètres (Le contre ion de l'énolate, Le solvant de réaction, La nature de l'électrophile qui réagit (**important**)) permettent d'expliquer les variations de résultats.



		X	O-Alkylation	C-Alkylation
<i>Intermédiaire Favorise O-alk</i>	→	OTs	88%	11%
	→	Cl	60%	32%
<i>Favorise C-alk</i>	→	Br	39%	38%
	→	I	13%	71%

Résumé :

-O-alkylation : solvant aprotique dipolaire (DMSO) + électrophile portant un **bon groupe partant à caractère dur** (sulfonates, grande différence d'EN)

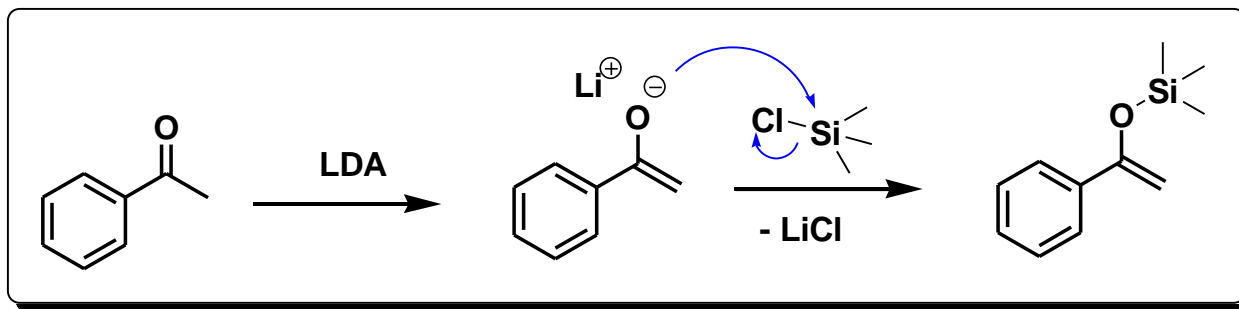
-C alkylation : solvant aprotique peu polaire (THF) ou **protique polaire (t-BuOH)** + électrophile portant un **groupe partant à caractère mou** (Br, I, faible différence d'EN).

5. Ether d'énol silylé

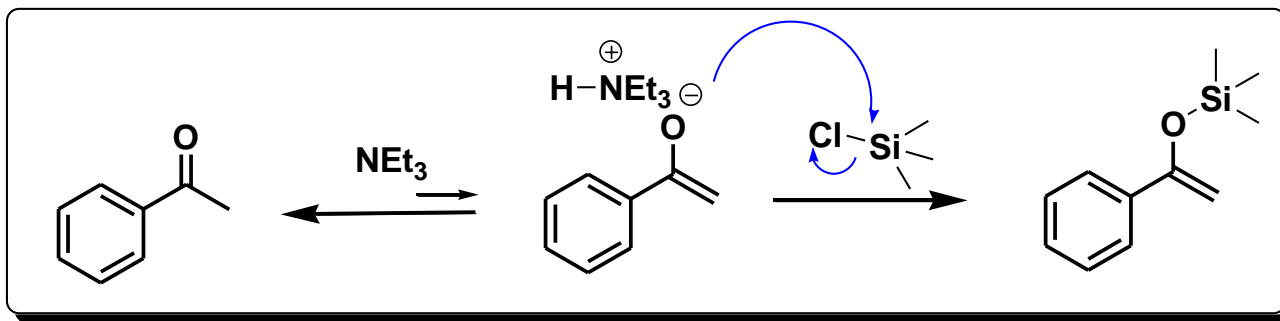
Les éthers d'énols silylés sont les analogues des éthers d'énols carbonés

Obtenus :

- soit en traitant un énolate de lithium par un trialkylhalogénosilane (Me_3SiCl),



- Soit en traitant le composé carboné par une base faible (NEt_3) avec du chlorure de triméthylsilyle .



5. Ether d'énol silylé

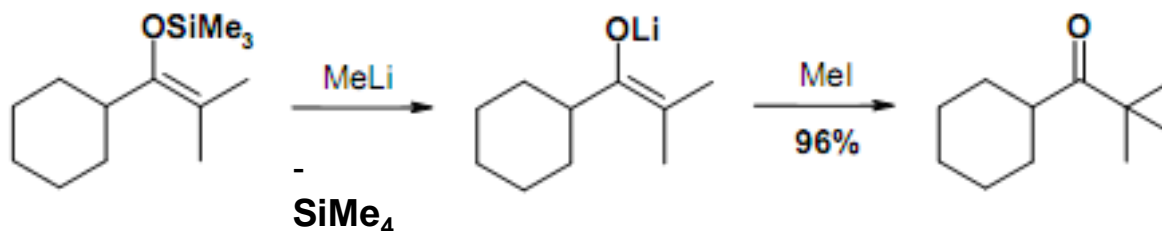
Pourquoi addition sur l'oxygène???

Silicium très oxophile, **liaison Si-O forte**

Energie de la liaison (kJ mol ⁻¹)	Si-C 320 C-C 335	Si-O 530 C-O 340	Si-F 810 C-F 450
Longueur de la liaison (Å)	Si-C 1,89 C-C 1,54	Si-O 1,63 C-O 1,43	Si-F 1,57 C-F 1,38

Les avantages des éthers d'énols silylés :

- Peuvent être préparés indépendamment des énolates
- Peuvent conduire à la formation d'énolate de Lithium avec MeLi (**réaction défavorisée** car création de liaison moins forte **MAIS** formation de Tétraméthylsilane (SiMe₄) **gazeux** : tire la réaction)



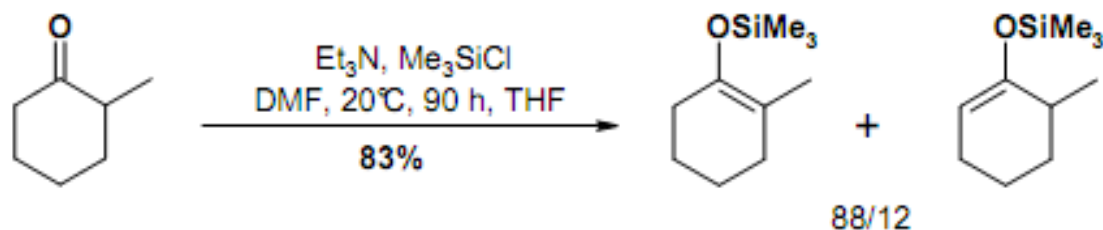
5. Ether d'énol silylé

Les avantages des éthers d'énols silylés :

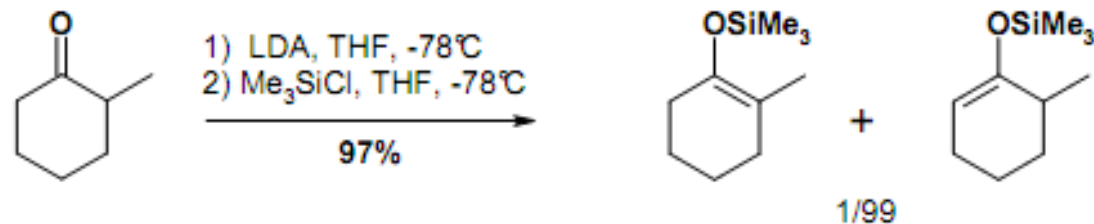
- Moins réactif que les énolates de lithium (cela permet souvent de mieux contrôler leur réactivité)

Très bonne régiosélectivité et régiostabilité : pas d'isomérisation, pas d'équilibre « piégeage de l'énolate », possibilité de les séparer (purification).

Thermodynamique :

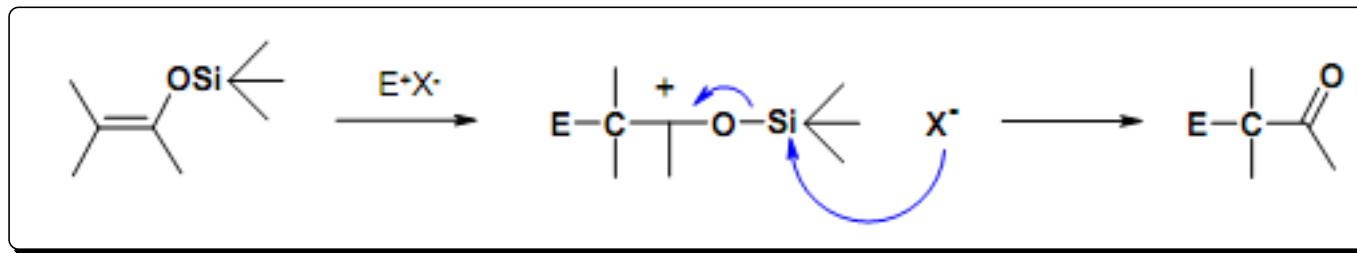


Cinétique :

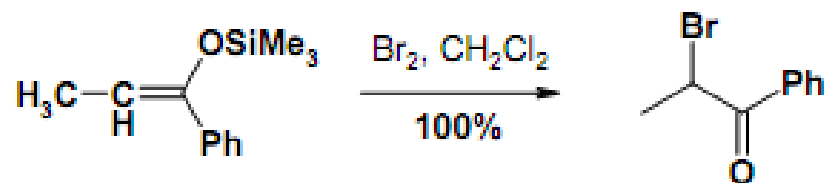


5. Ether d'énol silylé

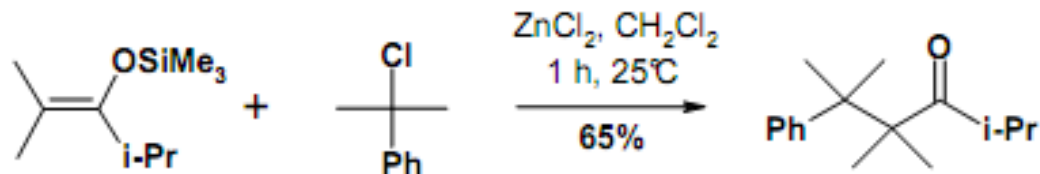
Additions électrophiles des éthers d'énols silylés :



➤ Bromation :



➤ Alkylation :

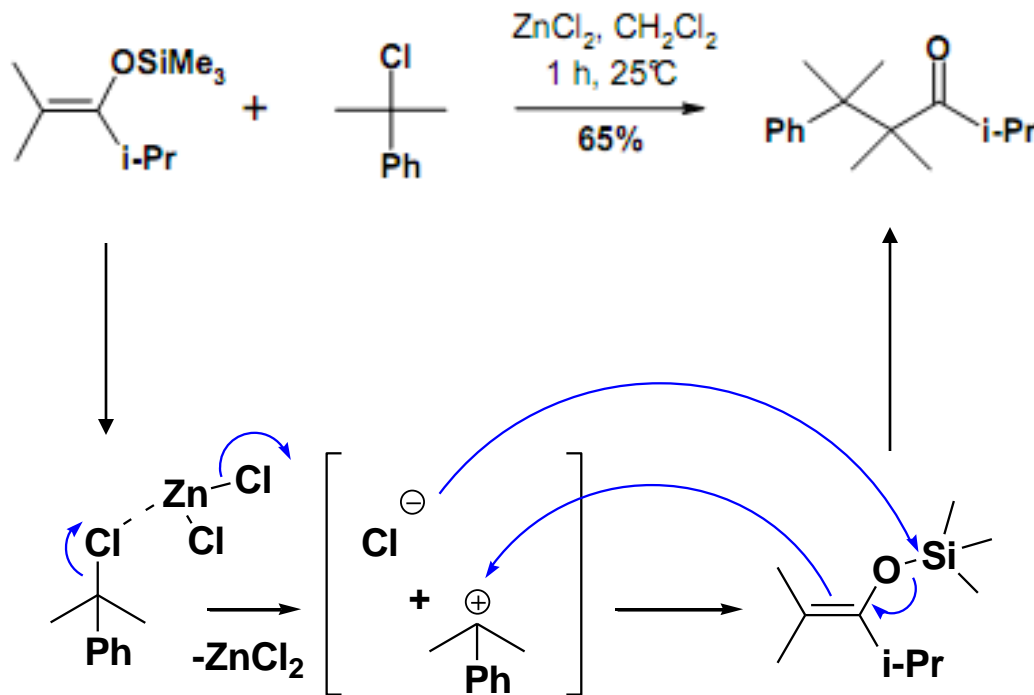


Nécessite le passage par un carbocation (applicable aux halogénures tertiaires, benzyliques, allyliques)

5. Ether d'énol silylé

Addition électrophiles des éthers d'énols silylés :

➤ Alkylation :



➤ Condensation de Mukayama : voir chapitre aldolisation

