

Alkylation des énolates

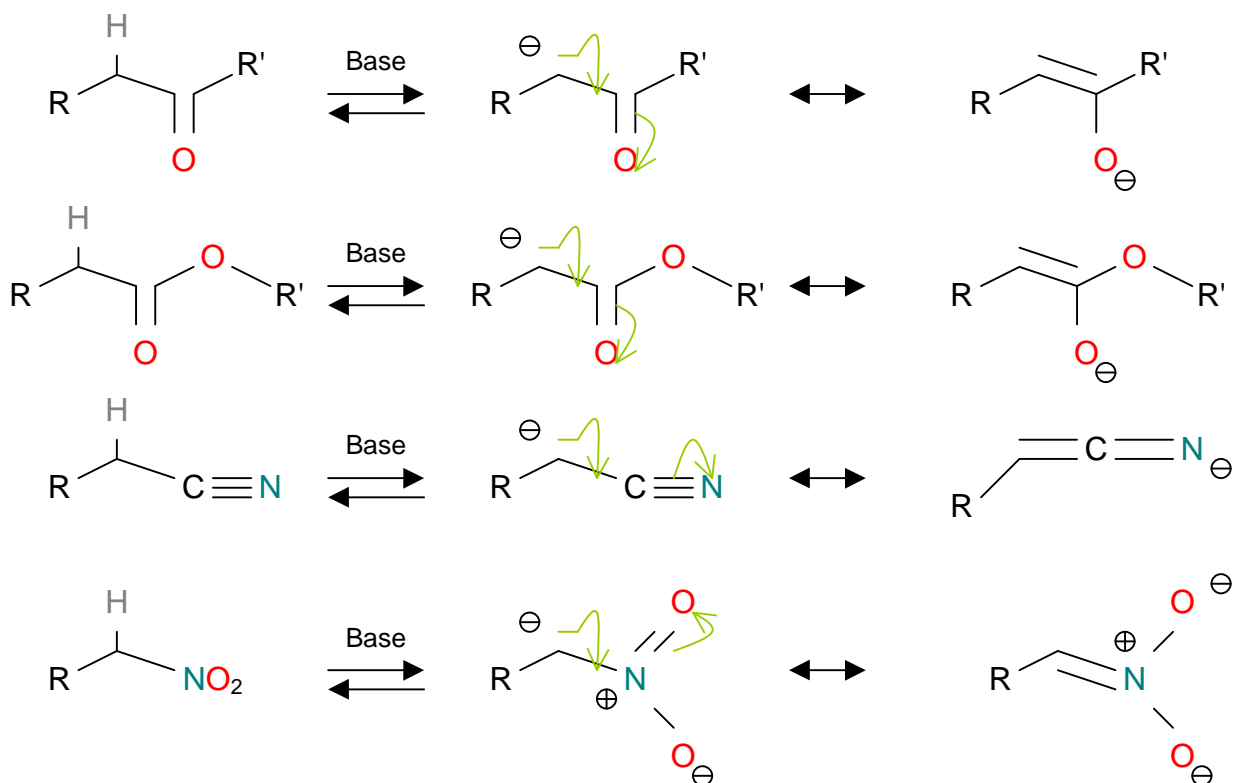
Et dérivés apparentés

I_ Formation des énolates

A. Équilibres de formation

1) Différents dérivés énolisables

On forme des énolates, par action d'une base sur une cétone, un ester, un cyanure ou un nitrate. Ces réactions sont équilibrées.



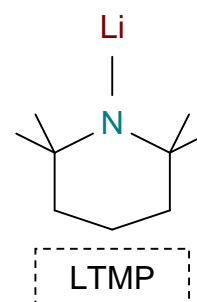
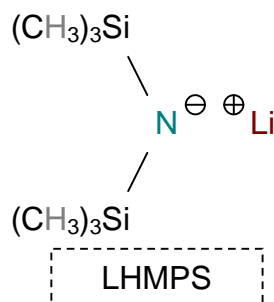
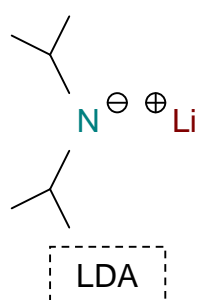
2) Bases

Les différentes bases que l'on peut utiliser sont :

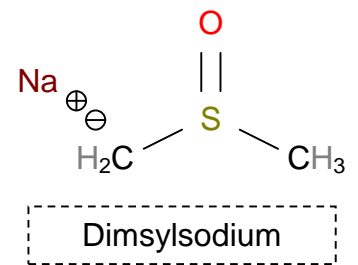
➔ Des amidures ($pK_A \approx 30-35$)

➔ peu encombrés : KNH_2 , $NaNH_2$

➔ encombrés (non nucléophiles) : **LDA**, **LHMPS**, **LTMP**



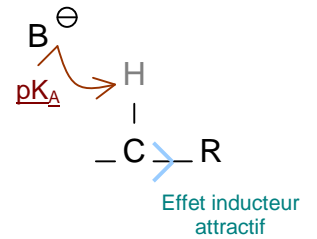
- ➔ Des hydrures : NaH, KH
- ➔ Un dérivé du DMSO : le **dimsylsodium**
- ➔ Des alcoolates ($pK_A \approx 15-20$) : tertiobutanoate, méthanoate



3) Déplacement de l'équilibre

La nature de la base utilisée et la forme du composé énolesable influencent l'équilibre d'énolesation.

L'acidité du proton dépend de l'effet attracteur de la fonction en α . Plus cet hydrogène est acide, moins la base utilisée aura besoin d'être puissante.



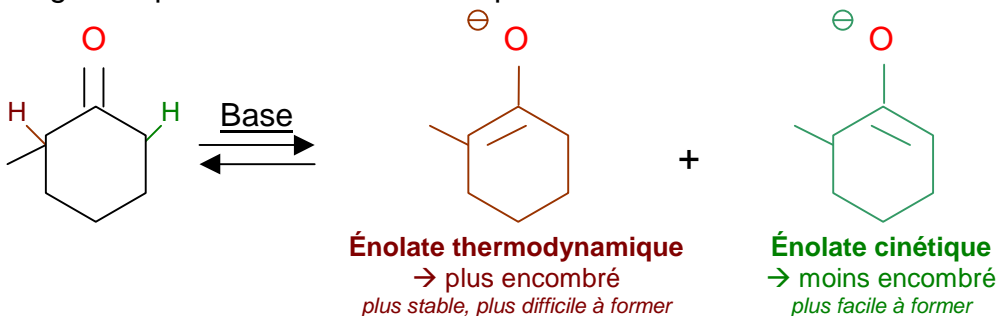
Fonction	Nitro —NO ₂	Cétone —C=O	Ester —COO	Cyanure —CN	Phényl —Ph	Hydrogène —H	Alkyle —CH ₃
pK _A	10	14	16	16	20	22	25

Lorsqu'un composé possède deux groupements attracteurs, la réaction fonctionne encore mieux. On dit que le composé est **bis-activé**. De même si l'énolate est stabilisé par résonance, la réaction se fait aussi plus facilement.

De la même manière, plus la base utilisée est puissante, plus l'équilibre est déplacé vers la formation de l'énolate (marche mieux avec un amidure).

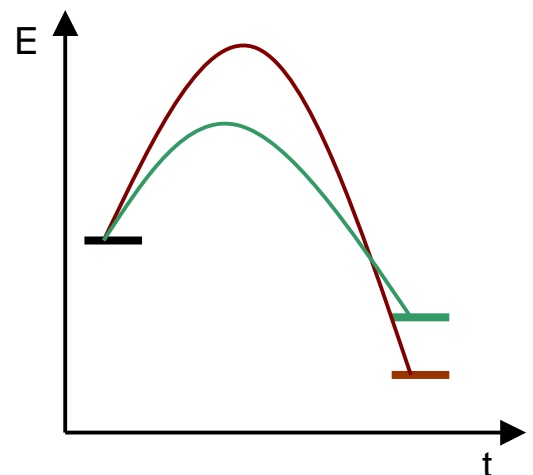
B. Régiosélectivité

Lorsque deux hydrogènes peuvent servir à former un énolate, la forme privilégiée dépendra des conditions opératoires.

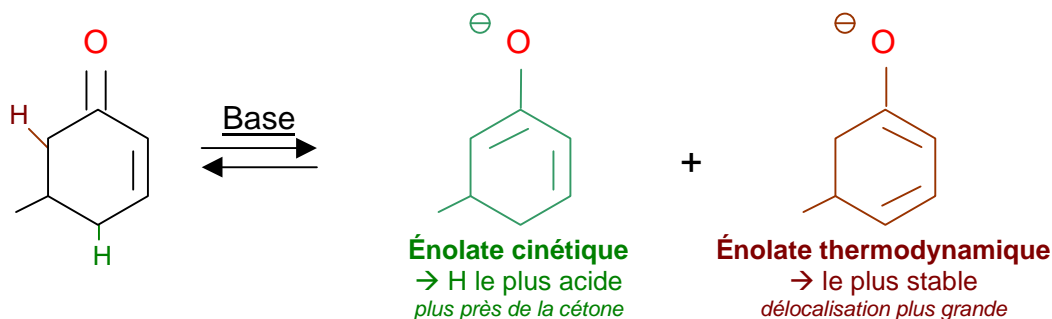


Dans des **conditions cinétiques**, on forme l'énolate le plus facile à former (E_a la plus faible). C'est généralement *l'énolate le moins encombré*. On utilise alors une base très forte et encombrée (ex : LDA), à faible température et pendant un temps de réaction court.

Dans des **conditions thermodynamiques**, on forme l'énolate le plus stable (ΔG le plus faible). C'est généralement *l'énolate le plus encombré*. On utilise alors une base faible (ex : hydrure, alcoolate), sous chauffage et pendant un temps de réaction long.

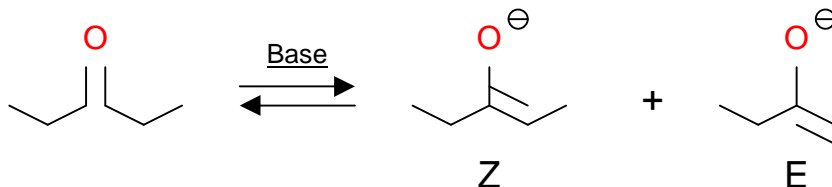


➤ Cas des α -étones

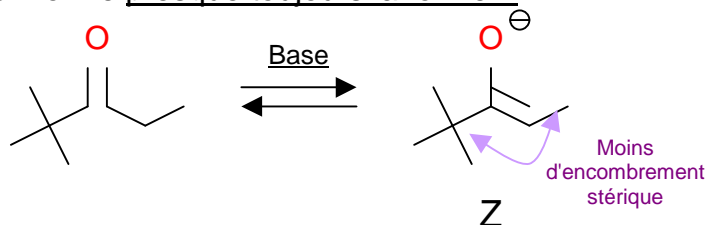


C. Stéréosélectivité

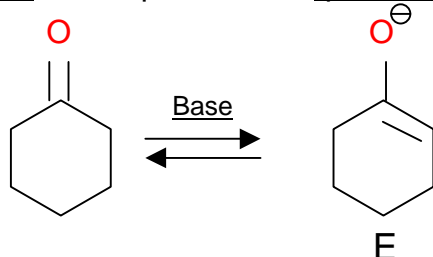
En les énolates peuvent acquérir deux conformations différentes : Z ou E.



Lorsqu'un des deux groupements présente un fort encombrement (ex.: tertiobutyle), on forme presque toujours la forme Z.

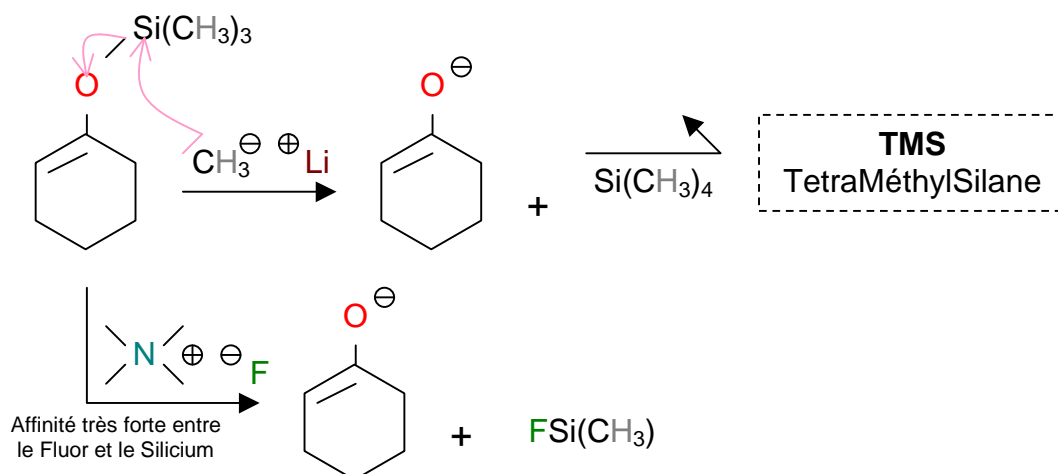


Dans un cycle, on ne peut former que la configuration E.

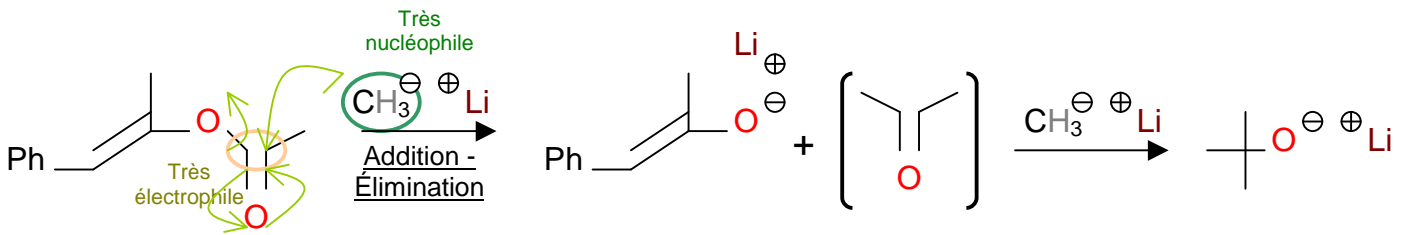


II. Autres méthodes de formation d'énolates

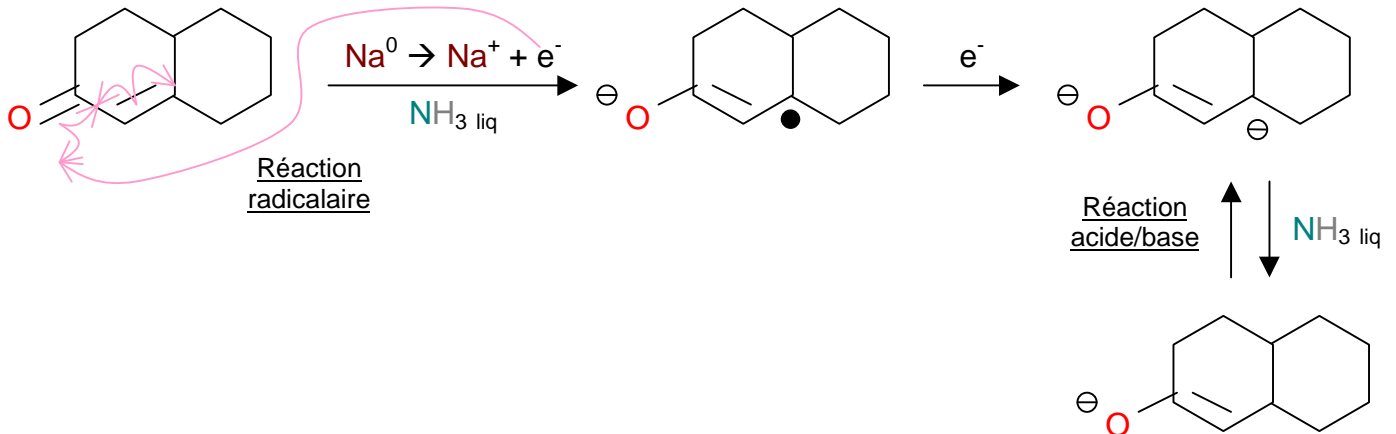
A. Clivage d'éthers d'énols silylés



B. Clivage d'acétate d'énol



C. Réduction des énones



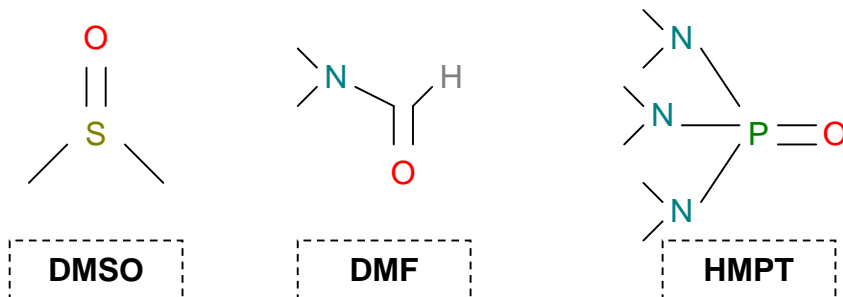
III Alkylation des énolates

A. Influence sur la vitesse

En fonction du solvant utilisé, la vitesse d'alkylation variera.

1) Solvant aprotique dipolaire

Ce type de solvant solvate fortement les cations et peu les anions. De plus il dissocie fortement les ions. L'alcoolate se trouve alors fortement dissocié de son cation et peu solvato, il est **très réactif**.

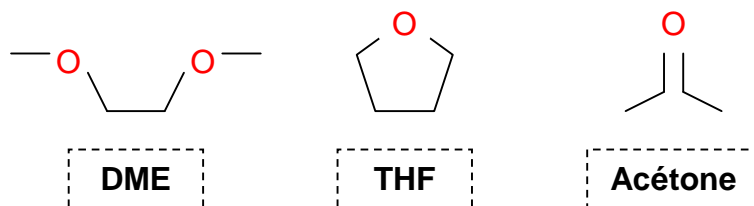


2) Solvant protique polaire

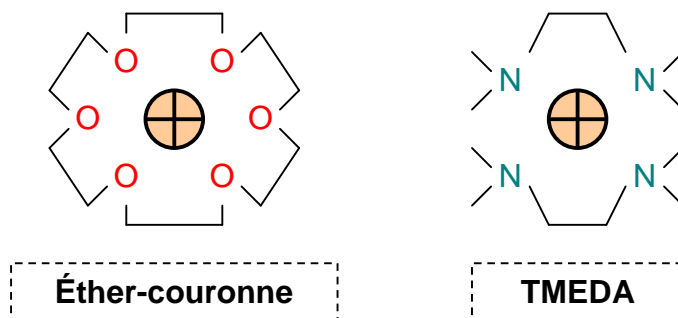
Ce type de solvant solvate fortement les anions et les cations par des liaisons hydrogènes et dissocie fortement les ions. L'alcoolate est fortement solvato, il est **peu réactif**.

3) Solvant aprotique apolaire

Ce type de solvant ne dissocie pas les paires d'ions. L'alcoolate est peu dissocié de son cation, il est **peu réactif**.



On peut cependant obtenir une réactivité comparable à un solvant dipolaire, en ajoutant une molécule capable de piéger le cation.



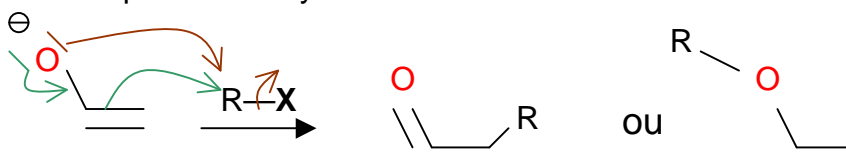
L'efficacité du piégeur de cation sur la vitesse en fonction de sa taille sera par contre inverse à l'effet d'un solvant dipolaire :

_ Dans un *solvant dipolaire*, plus le cation est petit, plus l'alcoolate est réactif car il est plus facilement dissocié

_ Dans un *solvant apolaire avec un piégeur de cation*, plus le cation est gros, plus l'alcoolate est réactif.

B. C et O alkylation

L'énolate peut être alkylé sur deux sites différents.



La différence de réactivité peut être expliquée par la théorie HSAB dans la plupart des cas. La *O alkylation* est une réaction dure, tandis que la *C alkylation* est une réaction molle.

1) Influence du solvant

Type de solvant	Effet du solvant	Réaction majoritaire
Aprotique dipolaire	Solvate et dissocie le cation	→ énolate dur O alkylation
Protique polaire	Solvate l'anion	→ énolate mou C alkylation
Aprotique apolaire	Ne dissocie pas les ions	→ énolate mou C alkylation

2) Influence du groupe partant

Groupe partant	Force du groupe partant	Réaction majoritaire
—O—Ts	Excellent groupe partant	→ électrophile dur O alkylation
—Cl	Mauvais groupes partants	→ électrophile mou C alkylation
—Br		
—I	Groupe partant moyen	→ électrophile mou C alkylation

3) Influence du contre-ion

Selon le solvant utilisé, le contre-ion aura une influence différente :

- ➔ Dans un **solvant aprotique dipolaire**, *plus le cation est petit, plus il est solvato* → **O alkylation** avec Li^+ et **C alkylation** avec K^+
- ➔ Dans un **solvant aprotique apolaire**, *plus la cation est petit, plus il reste lié à l'énolate* → **C alkylation** avec Li^+ et **O alkylation** avec K^+

Ainsi de manière générale, pour favoriser une **O alkylation**, on emploiera un **solvant aprotique dipolaire** sur un **électrophile portant un bon groupe partant** (sulfonates), et pour favoriser une **C alkylation**, on utilisera un **solvant aprotique apolaire** sur un **électrophile portant un mauvais groupe partant** (halogéné).

► Cas des réactions intramoléculaires

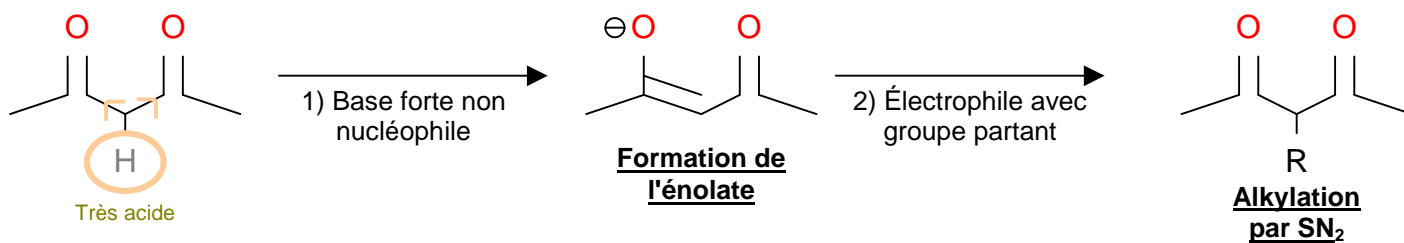
Pour que la réaction ait lieu, les orbitales considérées doivent être parallèles entre elles. Ainsi lorsqu'une réaction intramoléculaire a lieu, on fait presque toujours **une C alkylation** pour un **cycle à 6** (bon recouvrement orbitalaire), et une **O alkylation** pour un **cycle à 5** (mauvais recouvrement).

IV_ Exemples d'alkylation des énolates

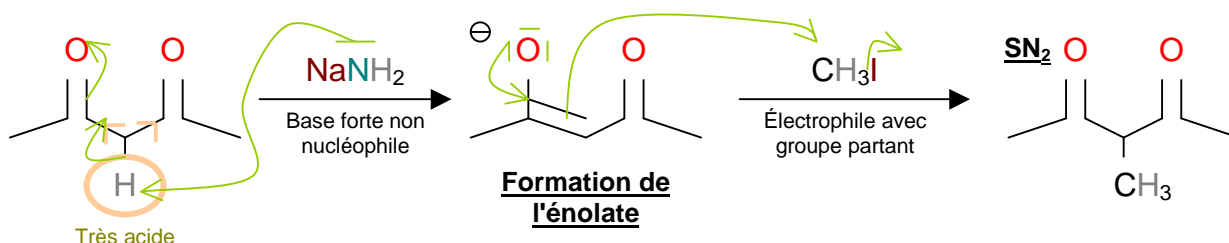
A. Alkylation des énolates bisactivés

Les atomes d'hydrogènes portés par le carbone entre les deux fonctions électroattractrices sont beaucoup plus acides. Cette alkylation s'appelle une **alkylation indirecte**.

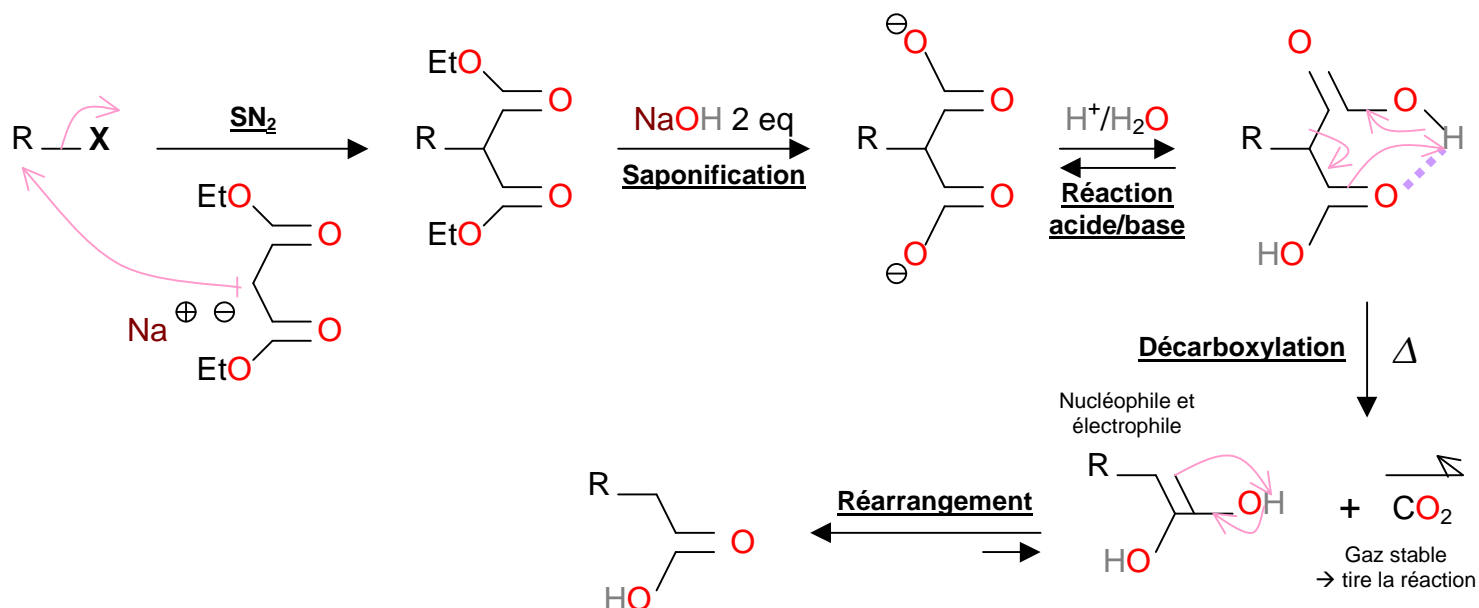
On utilise toujours la même séquence :



Ex :



Cette méthode d'alkylation peut aussi être utilisée pour remplacer un groupement halogéné par un groupement acide carboxylique avec l'ajout d'un carbone.

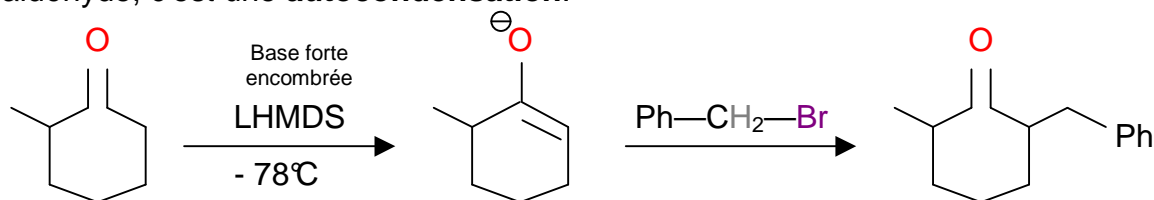


B. Alkylation directe

Ce sont surtout des alkylations de cétones, en général plus efficaces.

1) Alkylation des cétones et des aldéhydes

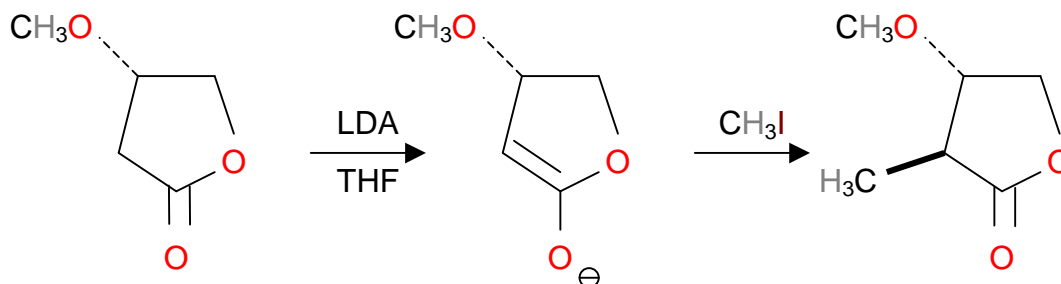
Les aldéhydes étant très réactifs, la forme énolate peut parfois réagir avec l'aldéhyde, c'est une **autocondensation**.



Conditions cinétiques

2) Alkylation des esters

Il faut utiliser une base forte, car avec un alcoolate, on peut obtenir une **autocondensation de Claisen**.



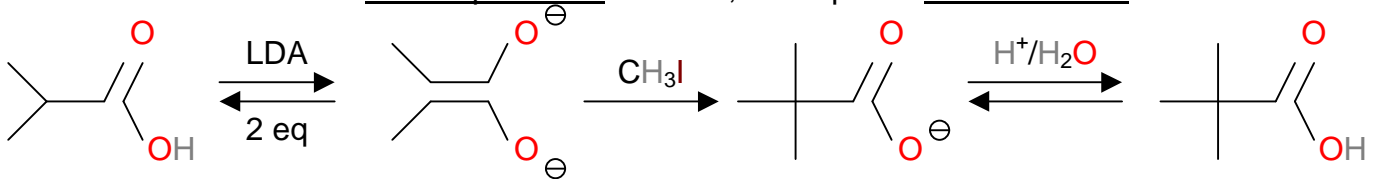
L'asymétrie d'un des carbones de départ impose une asymétrie au carbone alkylé. C'est une **induction asymétrique**. Les deux faces ne sont alors plus équivalentes. On peut former deux diastéréoisomères différents, on dit qu'elles sont **diastéréotopiques**.

► **Induction asymétrique et produits formés**

	Induction asymétrique	Produits formés
Like	(lk) le carbone S impose une attaque par la face si Ou le carbone R impose une attaque par la face ré	(l) les produits sont deux diastéréoisomères (R,S ; S,R)
Unlike	(ul) le carbone S impose une attaque par la face ré Ou le carbone R impose une attaque par la face si	(u) les produits sont deux énantiomères (R,R ; S,S)

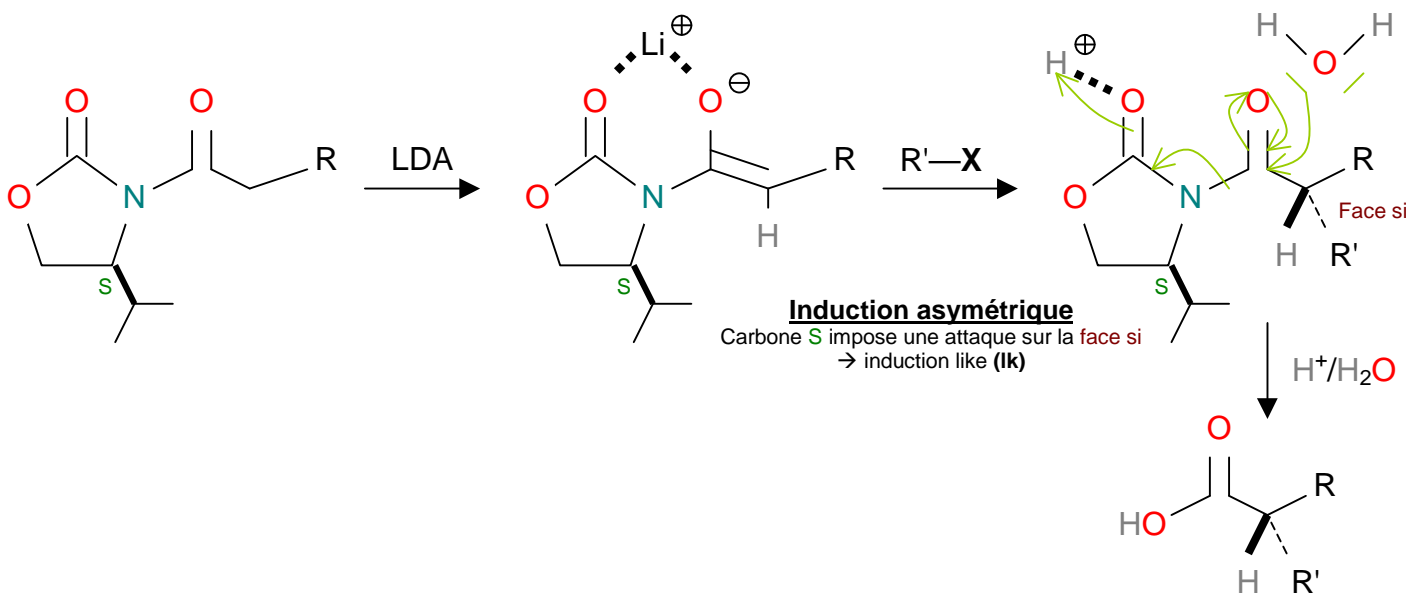
3) Alkylation des acides carboxyliques

Il faut utiliser deux équivalents de base, ainsi qu'une base très forte.

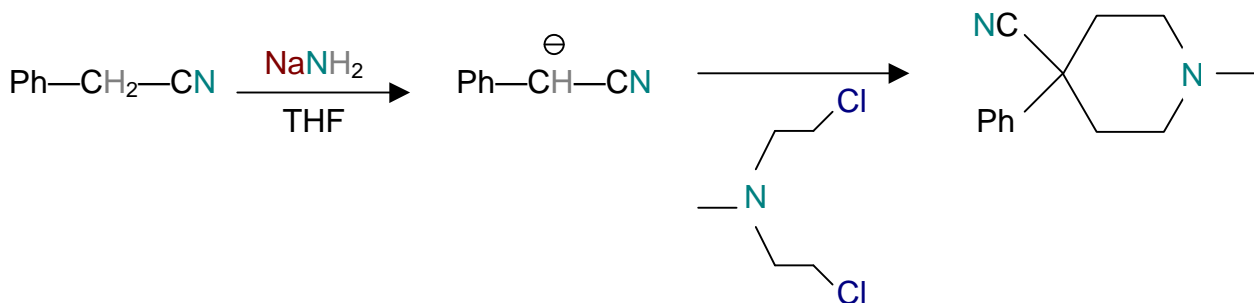


4) Alkylation asymétrique des dérivés d'acide

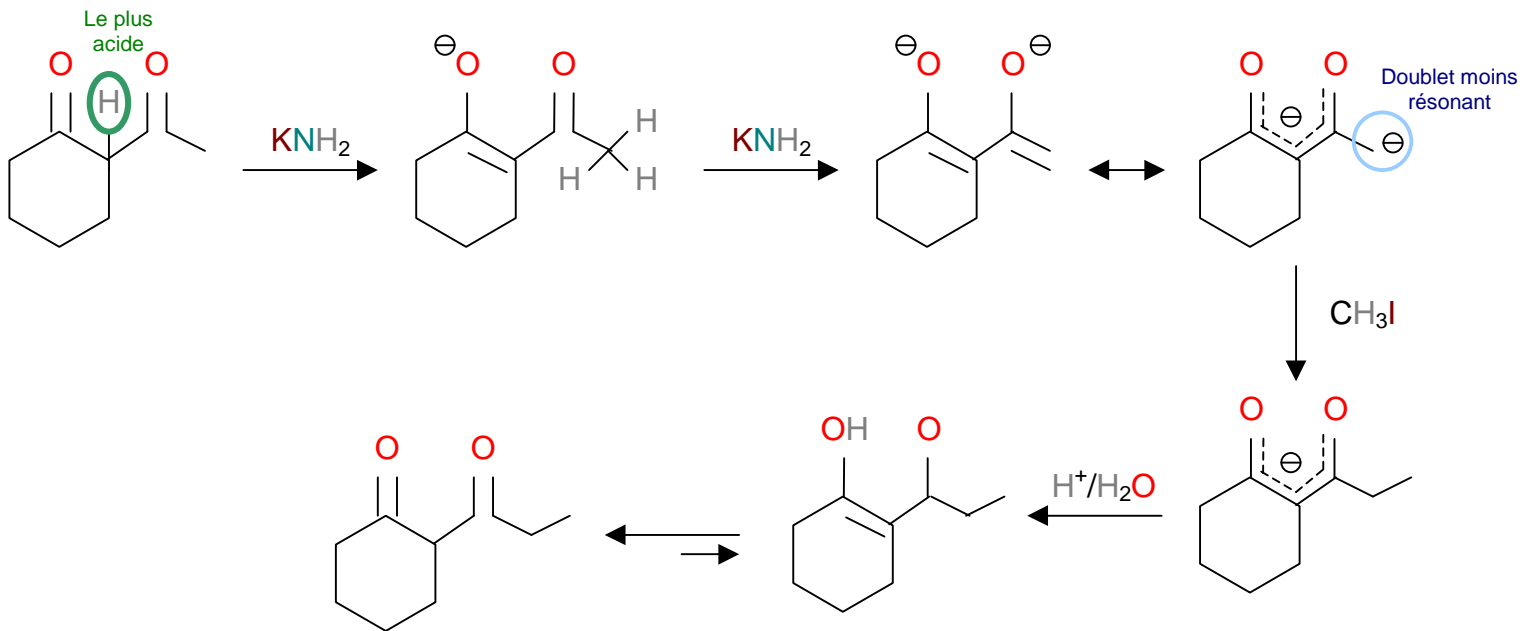
On l'appelle aussi la **méthode de Evans**.



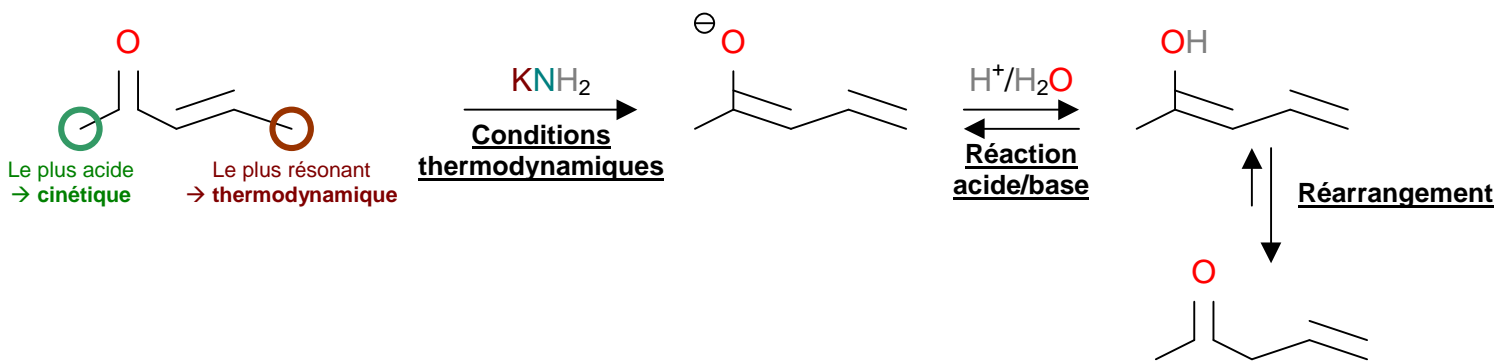
5) Alkylation des nitriles



6) Alkylation des dianions



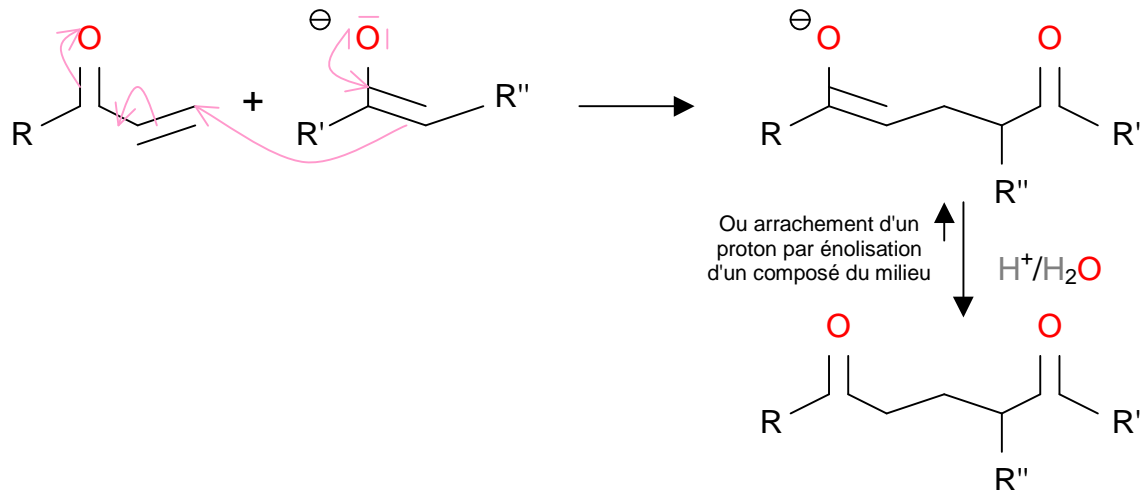
7) Déconjugaison de cétone α,β -éthylénique



C. Alkylation des énolates par addition conjuguée

1) Addition de Mickaël

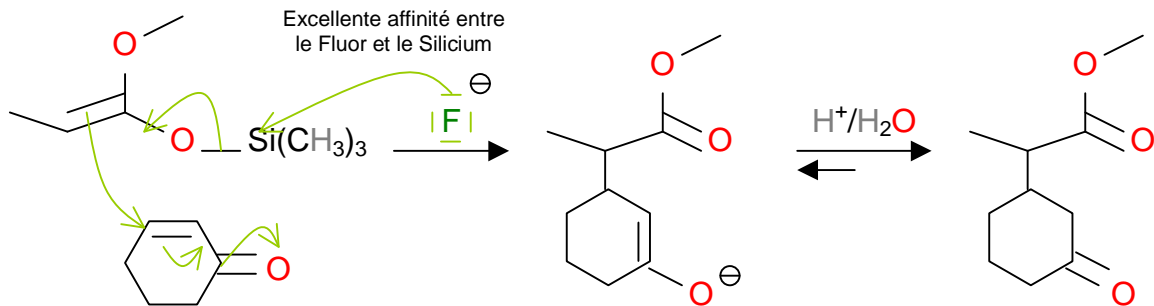
C'est l'addition d'un énolate sur une cétone conjuguée.



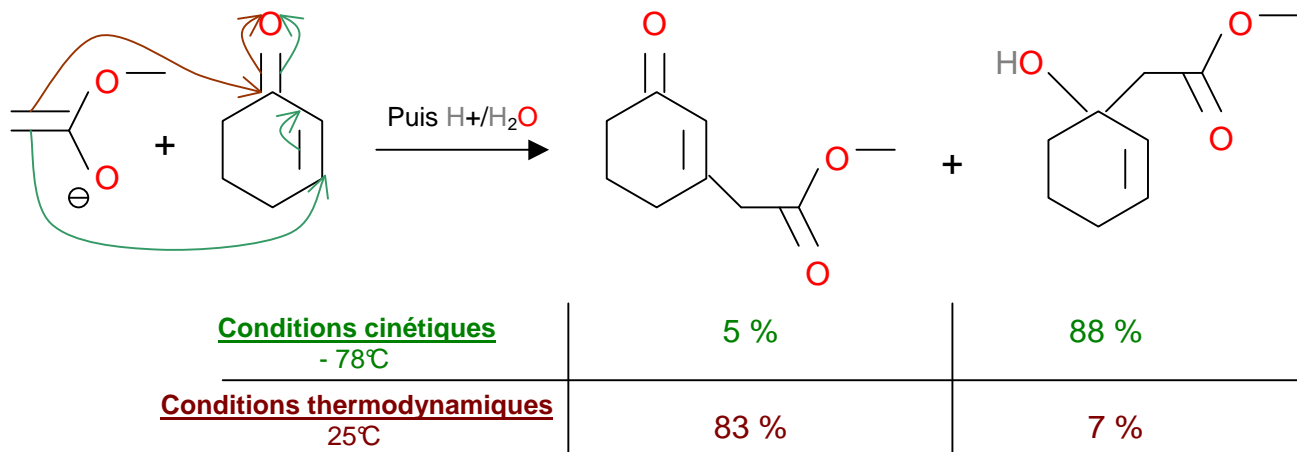
Le rendement de ces réactions est souvent moyen. On l'utilise plutôt sur des énolates bisactivés.

2) Sur des silanes

Il est possible d'appliquer la même réaction à des **silanes**, en utilisant du fluorure. Les conditions sont alors beaucoup plus douces, et le rendement excellent.



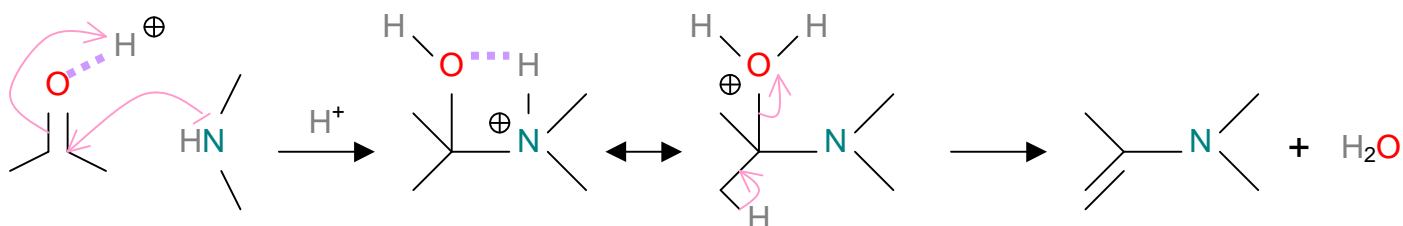
3) Régiosélectivité



D. Alkylation des énamines

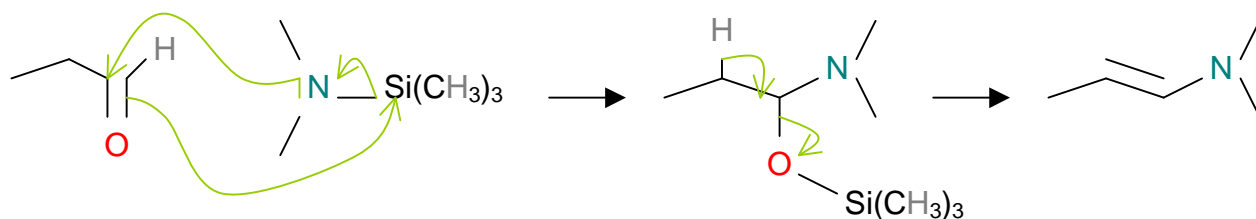
1) Formation des énamines

► Entre une amine et une cétone

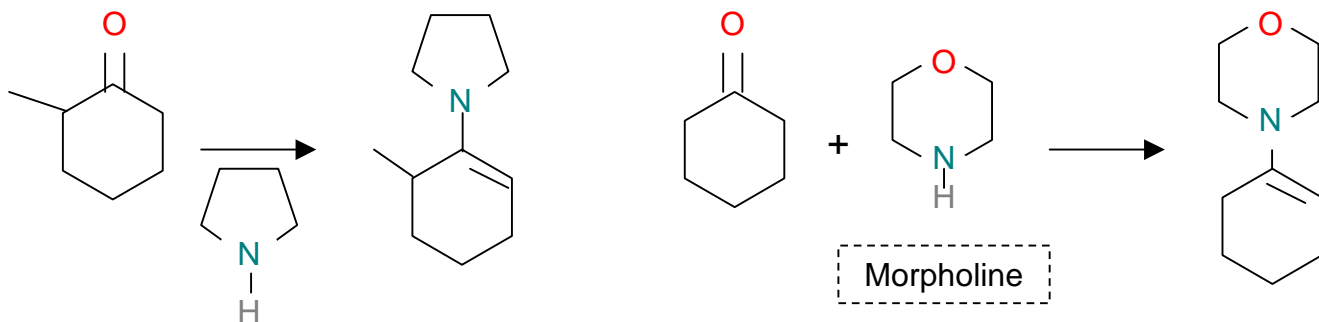


► Entre un dérivé silylé et un aldéhyde

C'est une méthode beaucoup plus douce.

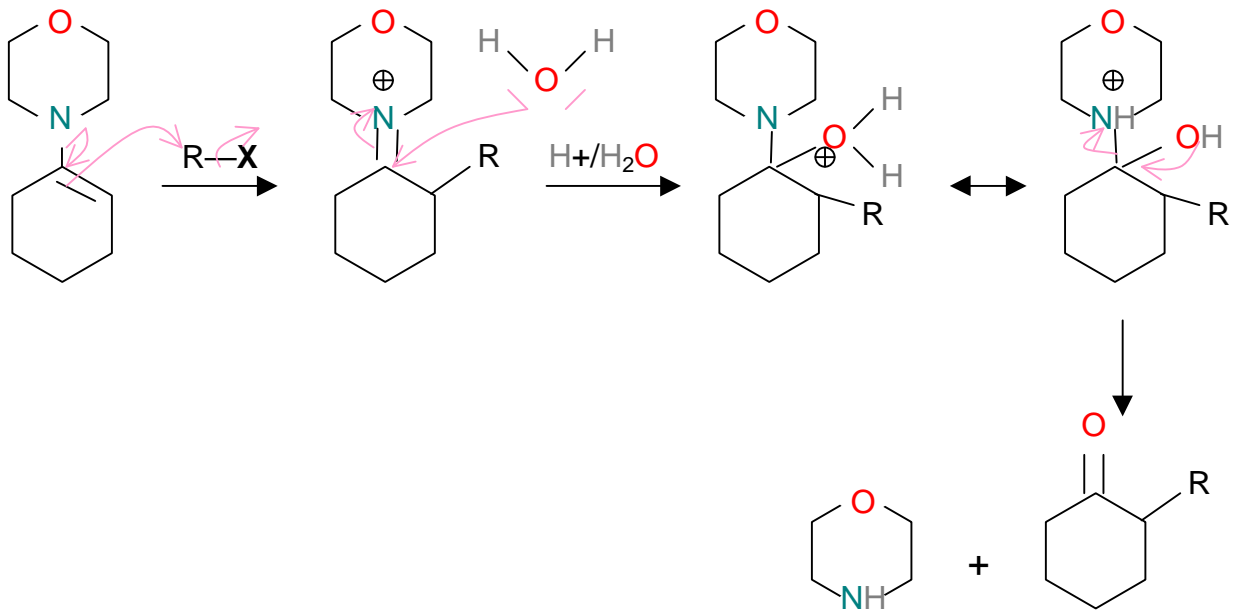


On forme l'énamine la moins substituée. On utilise généralement la **morpholine**, peu chère et encombrée.



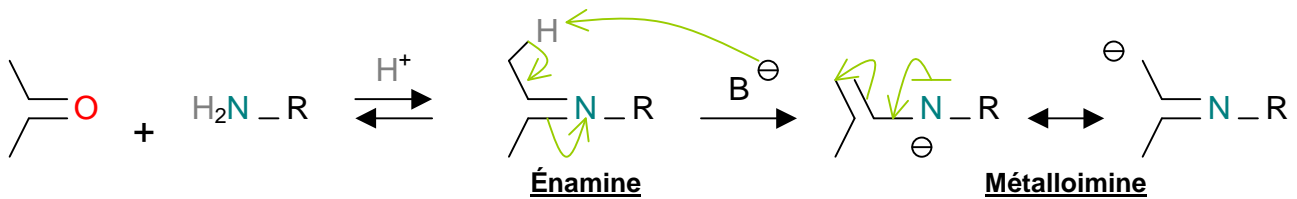
2) Mécanisme

Les énamines se comportent comme des énols, mais elles sont plus nucléophiles.

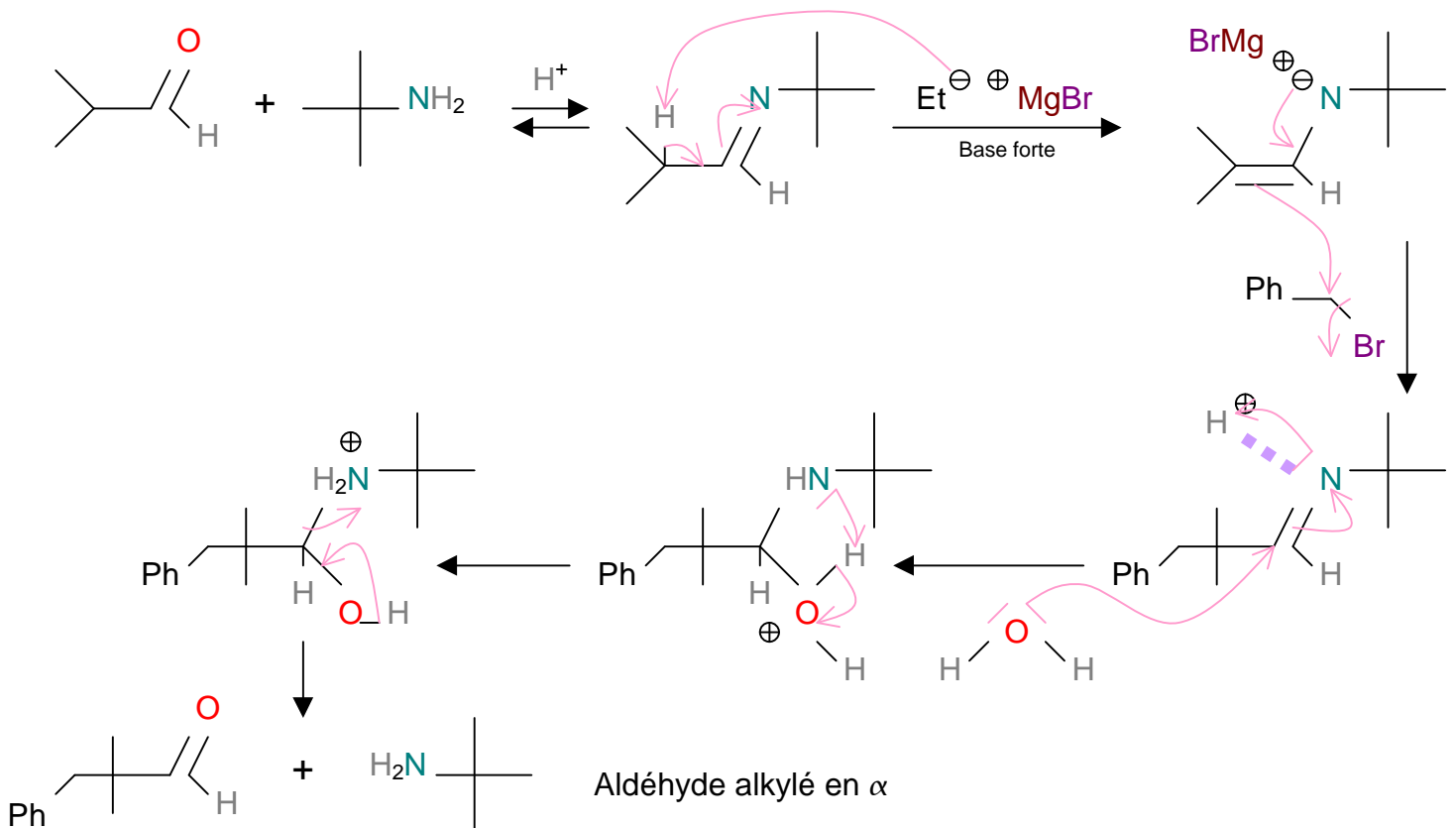


E. Alkylation des imines

Un "énolate d'énamine" s'appelle une **métalloimine**.



On peut se servir d'une métalloimine pour alkyler un aldéhyde.



Autre exemple :

