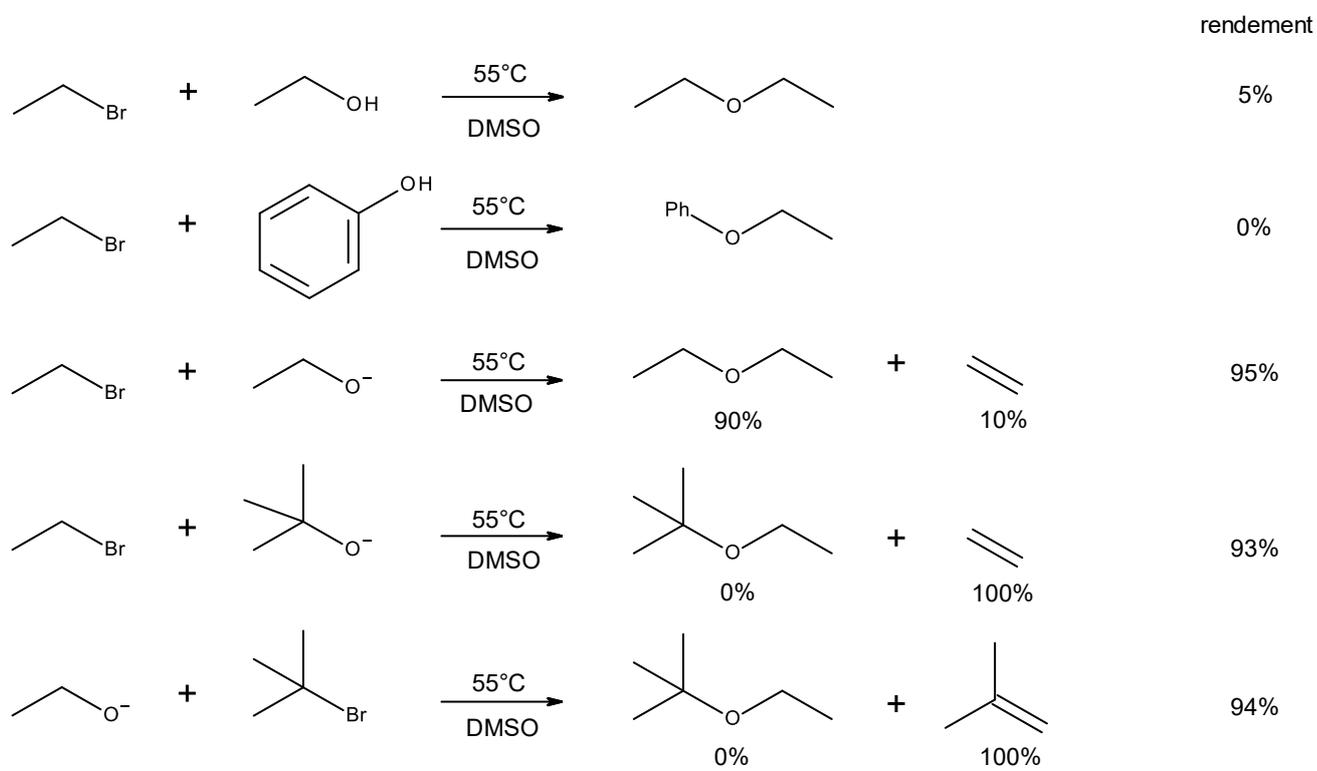


Chapitre 3 : Activation du caractère nucléophile

Introduction

Résultats expérimentaux :



Interprétation :

I. Activation nucléophile des alcools et phénols – application à la synthèse de Williamson

1. Activation par formation d'alcoolates ou de phénolates par réaction acido-basique

nucléophilie croissante



- Base utilisée pour passer à l'alcoolate :

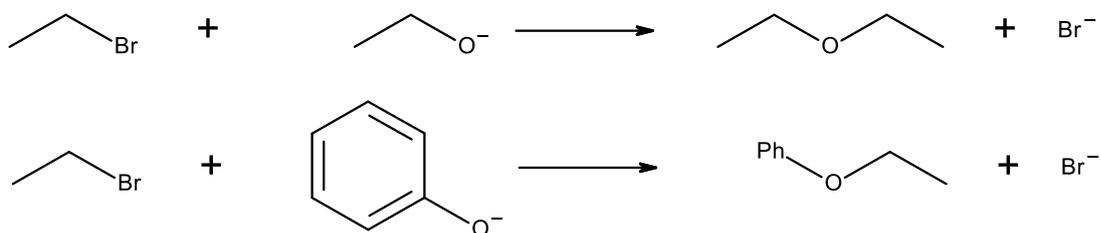
- Base utilisée pour passer au phénolate :

Justification :

- Solvant :

2. Application à la synthèse d'éther-oxydes par la méthode de Williamson

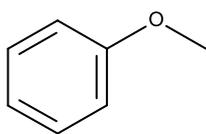
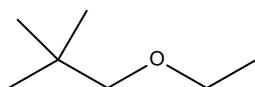
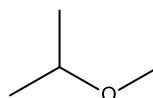
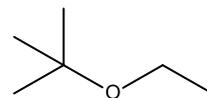
Bilan :



Mécanisme :

Caractéristiques :**Stratégie de synthèse d'un éther-oxyde dissymétrique :**

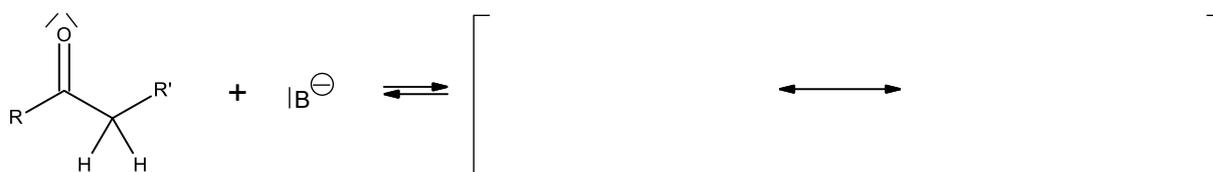
Proposer un alcoolate (ou phénolate) et un dérivé halogéné pour synthétiser les éther-oxydes suivants :

**1****2****3****4**

II. Formation de carbanions stabilisés : des nucléophiles permettant la création de liaison C-C

1. Formation d'ions énolate

a. Acidité de l'atome d'hydrogène en position α d'un groupe carbonyle



composé carbonyle énolisable

base

carbanion

anion énolate

ATTENTION :

b. Conditions expérimentales : choix de la base B^-

- $pK_A (RH/R^-) \approx 20 \rightarrow$ base forte nécessaire pour arracher le proton.

Exemples :

- Exception dans le cas d'un énolate « très » stabilisé :

c. Conséquence : équilibre céto-énolique

Équilibre céto-énolique	K (25°C)
	$1 \cdot 10^{-5}$
	$8,5 \cdot 10^{-4}$
	$1,3 \cdot 10^{-8}$
	$4,2 \cdot 10^{-7}$
	10^6
	76

- Mécanisme en milieu basique :

d. Régiosélectivité de la formation de l'ion énolate

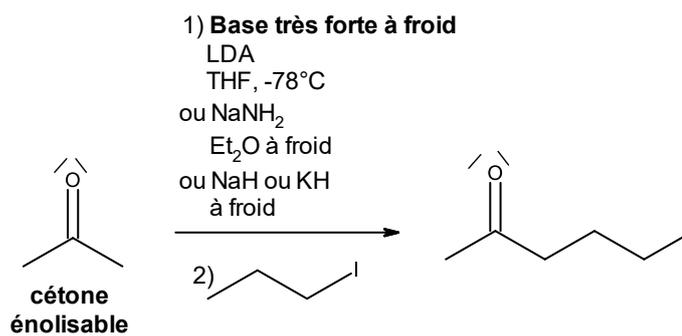
e. Généralisation aux espèces possédant un atome d'hydrogène en position α d'un groupe π - accepteur :

Un atome d'H porté par un atome de carbone en alpha d'un groupe électroattracteur est particulièrement acide (= peut être plus facilement arraché par une base). La présence de plusieurs sites π -attracteur accroît la stabilisation de la base conjuguée, et par conséquent, augmente la force de l'acide.

	ester	nitrile	nitroalcane	β -diester	β -cétoester	β -dicétone
AH	$\begin{array}{c} \text{R}' \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{C}-\text{OR}^1 \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{N} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R}' \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{N}^{\oplus}=\text{O} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O}^{\ominus} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{RO}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}' \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$
pK_a (AH / A)	25	25	10	13	11	9

2. C-alkylation en position α d'un groupe carbonyle de cétone (S_N)

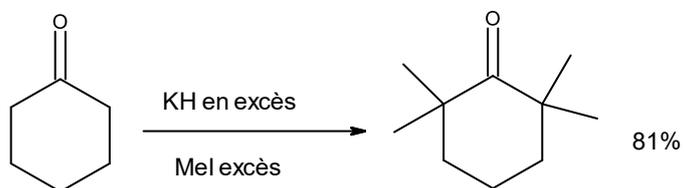
Bilan :



Mécanisme limite S_N2 :

Conditions expérimentales :

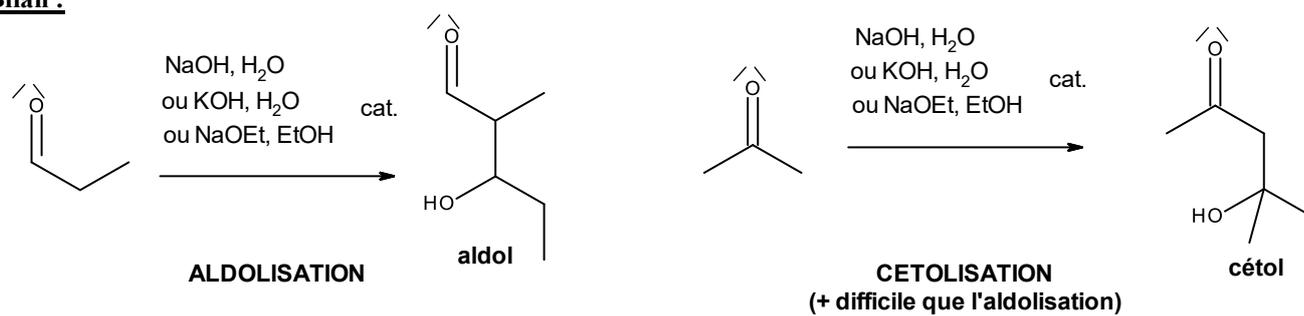
Remarque :



3. Aldolisation (AN) – Crotonisation (E)

a. Aldolisation (ou cétolisation) NON DIRIGÉE (AN)

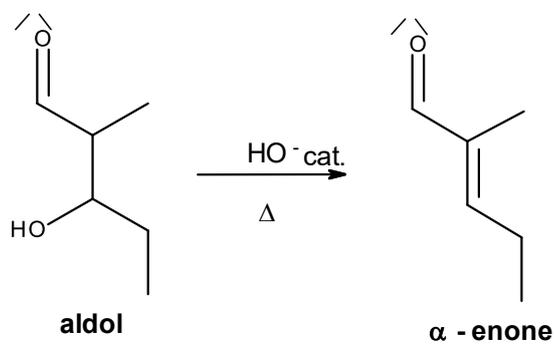
Bilan :



Mécanisme :

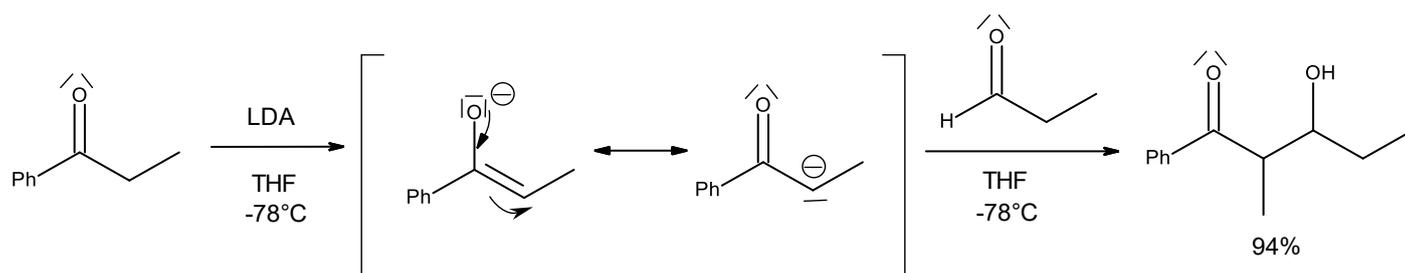
b. Crotonisation

Bilan :



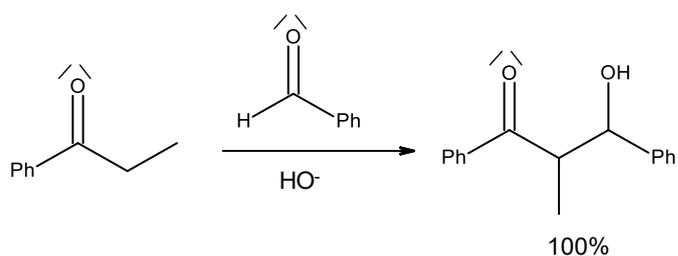
Mécanisme limite E1_{CB} :

Régiosélectivité :

c. Aldolisation (ou cétoalimisation) CROISEE DIRIGEE (AN)Bilan :Mécanisme :Conditions expérimentales :

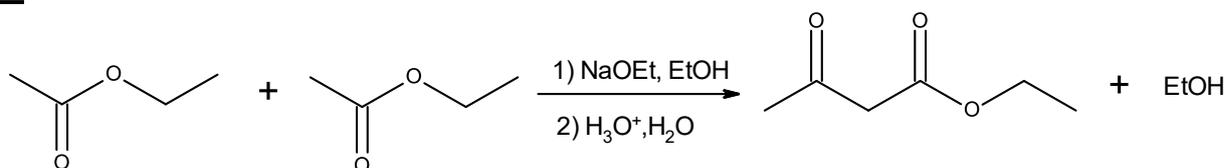
Sans précautions expérimentales, 3 autres produits peuvent être obtenus :

Remarque :



4. Réaction de Claisen

Bilan :



Choix de la base :

Mécanisme :

Les questions à se poser à l'issue de ce chapitre

Activation nucléophile des alcools et phénols

- Comment et sous quelle forme activer la nucléophilie des alcools et des phénols ?
- Utilise-t-on habituellement les mêmes agents pour activer la nucléophilie des alcools et des phénols ?

Application à la synthèse des éther-oxydes

- Comment passer aux éther-oxydes par la méthode de Williamson ?
- Avec quel autre type de réaction la synthèse d'éther-oxydes par la méthode de Williamson est-elle en compétition ?

Activation nucléophile des dérivés carbonylés

- Qu'appelle-t-on un dérivé carbonylé énolisable ?
- Sous quelle forme active-t-on un dérivé carbonylé énolisable ? Avec quel(s) agent(s) ?

Application à l'équilibre céto-énolique

- Qu'appelle-t-on « équilibre céto-énolique » ?
- Quel est le mécanisme associé en milieu basique ?

Application à la C-alkylation

- Quels réactifs sont nécessaires pour une C-alkylation ?
- Quel est le mécanisme limite d'une C-alkylation ?
- Quelles sont les réactions parasites aussi possibles ?

Application à l'aldolisation et à la crotonisation

- Quels réactifs sont nécessaires pour une aldolisation ? une aldolisation croisée ?
- Quel est le mécanisme de la réaction d'aldolisation ?
- Quelle précaution expérimentale doit-on prendre pour une aldolisation croisée ?
- Que faire habituellement si on désire aller jusqu'à la crotonisation ?
- Quel est le mécanisme limite associé à la crotonisation ?

Application à la réaction de Claisen

- Quels réactifs sont nécessaires pour la réaction de Claisen ?
- Quelle précaution expérimentale doit-on prendre réaliser la réaction de Claisen ?
- Quel est le mécanisme de la réaction de Claisen ?