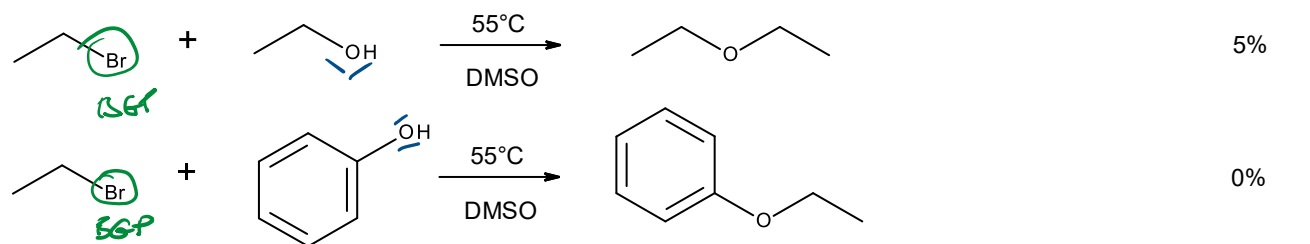


Chapitre 3 : Activation du caractère nucléophile

Introduction

Expérience n°1 :

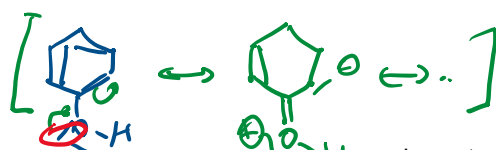


→ Que conclure de l'expérience n°1 ?

* substitution nucléophile
dérivé halogéné tertiaire → SN2

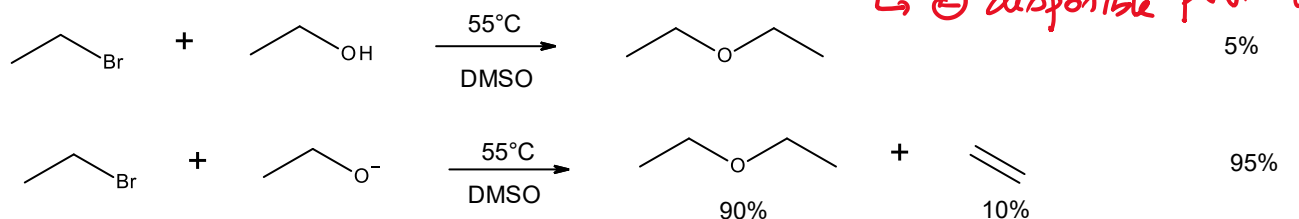
* caractère nucléophile de  faible

* nucléophilie de  <  :



→ $\ominus$ disponible pour une SN

Expérience n°2 :



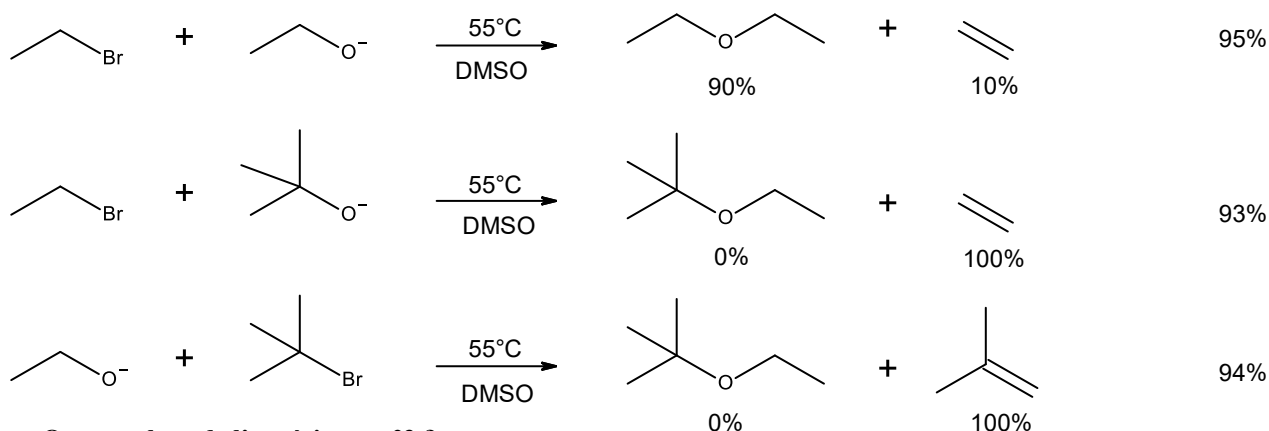
→ Que conclure de l'expérience n°2 ?

Rq : $\text{K}^+\text{O}^-\text{Et} \gg \text{K}^+\text{OH}$

* nucléophilie de  $\gg$  ; de même :  $\gg$ 

* compétition avec la β -élimination ;  = base forte → E2

Expérience n°3 :

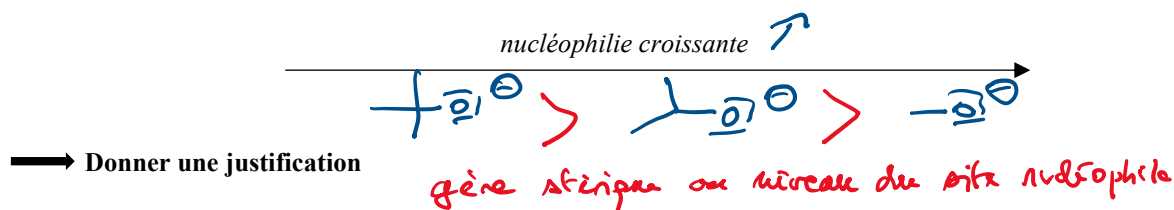


→ Que conclure de l'expérience n°3 ?

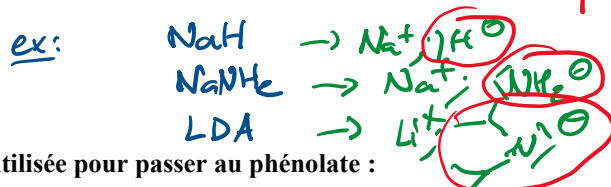
β -élimination > substitution nucléophile si → base encombrée
→ dérivé halogéné en contre

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

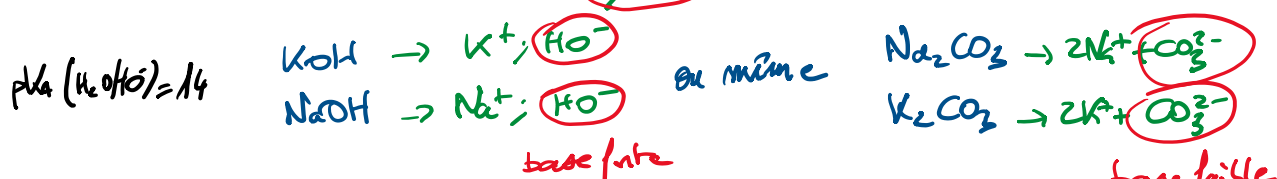


- Base utilisée pour passer à l'alcoolate : base très forte



$$\text{pK}_a (\text{BH}/\text{B}^-) \approx 35$$

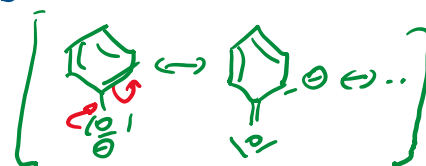
- Base utilisée pour passer au phénolate :



→ Donner une justification

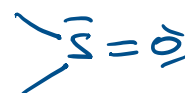
$$\text{pK}_a (\text{PhOH}/\text{PhO}^-) \approx 10 < \text{pK}_a (\text{EtOH}/\text{EtO}^-) \approx 16.18$$

car PhO^- est stabilisé par effet mésomère :



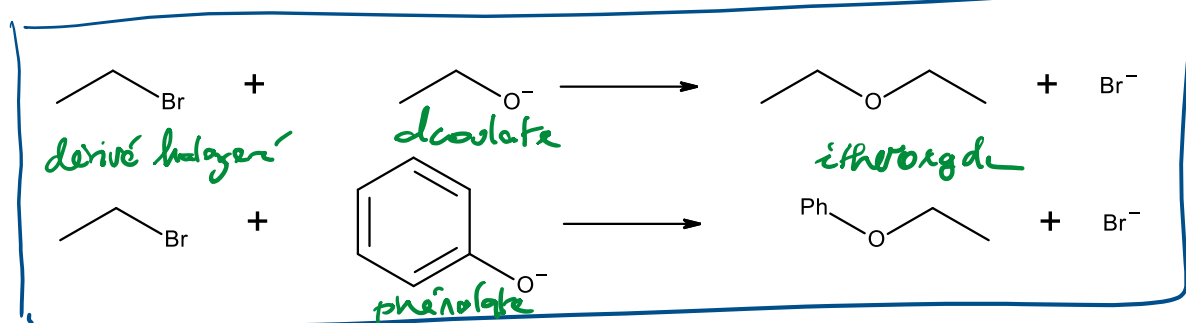
- Solvant : organique dissolvant (polaire aprotique)

DMSO (diméthylsulfoxyde)

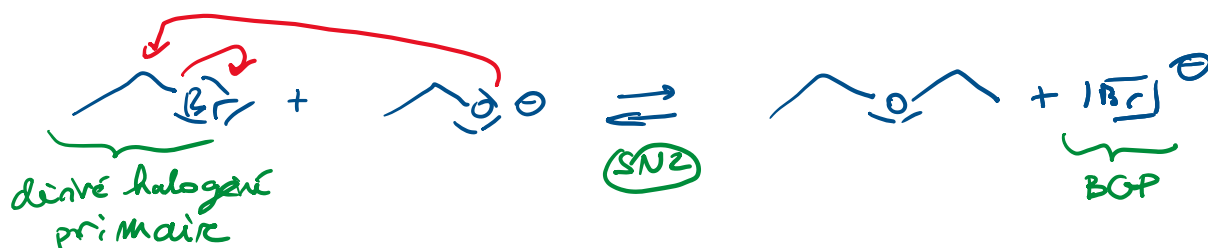


2. Application à la synthèse d'éther-oxydes par la méthode de Williamson

Bilan :

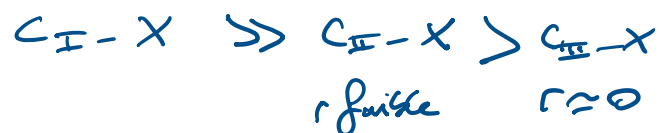


Mécanisme :



Caractéristiques :

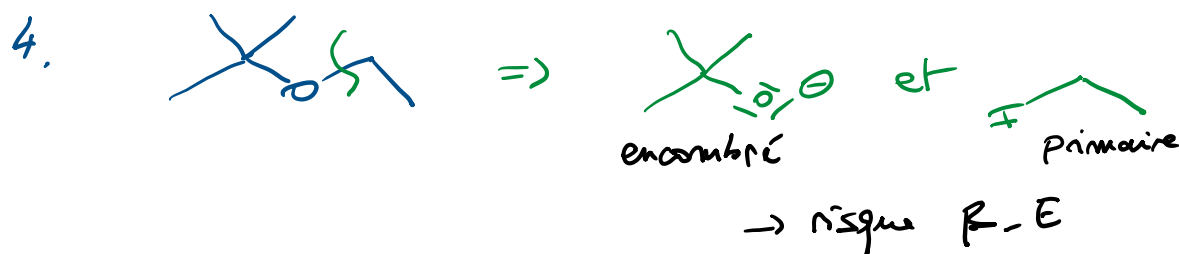
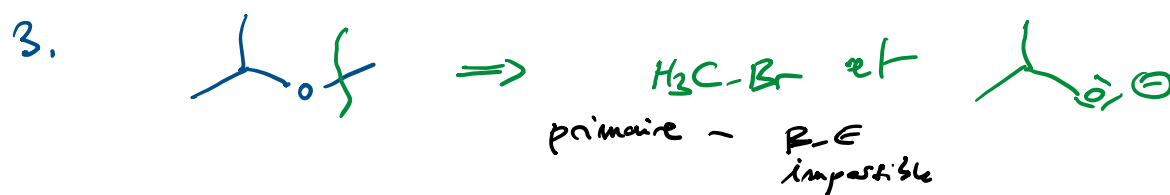
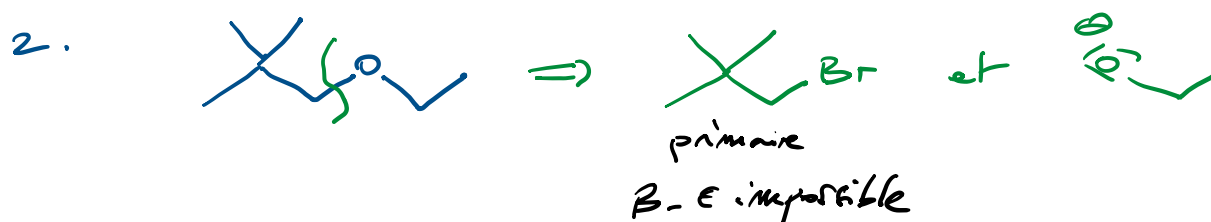
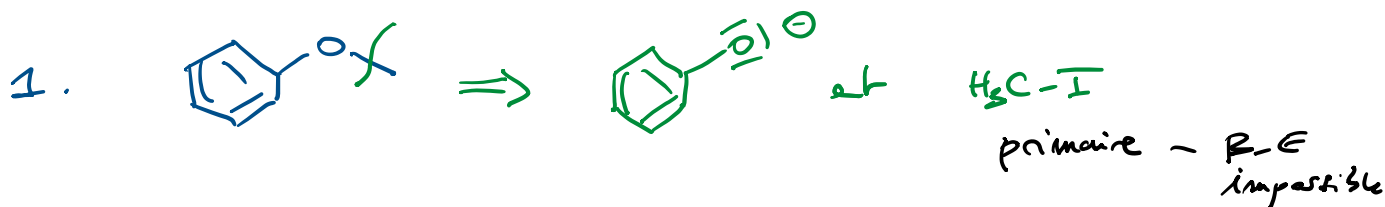
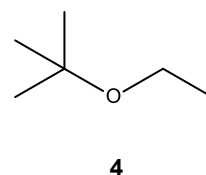
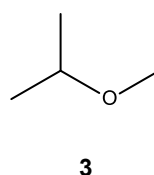
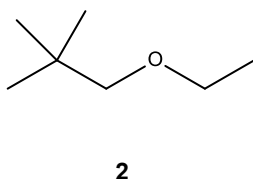
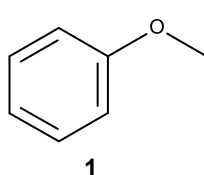
rendement :

explication :

la β -élimination rentre en concurrence avec la S_N2 si la classe du dérivé halogéné $\uparrow$

Stratégie de synthèse d'un éther-oxyde dissymétrique :

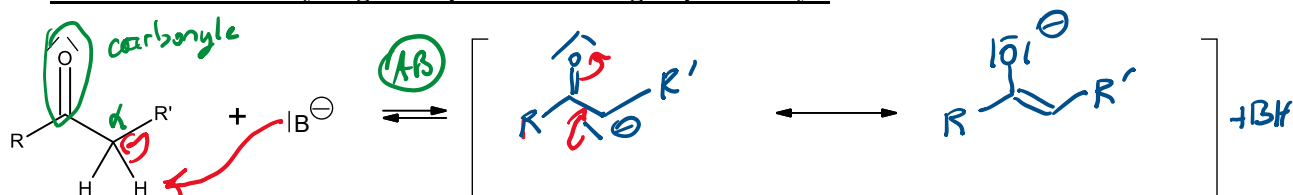
➔ Proposer un alcoolate (ou phénolate) et un dérivé halogéné pour synthétiser les éther-oxydes suivants :



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



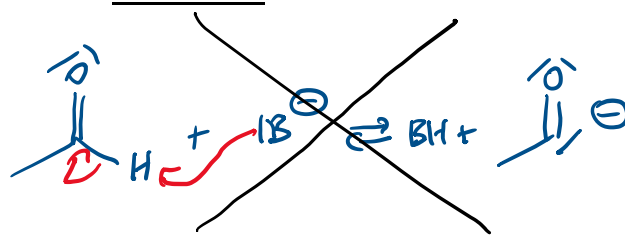
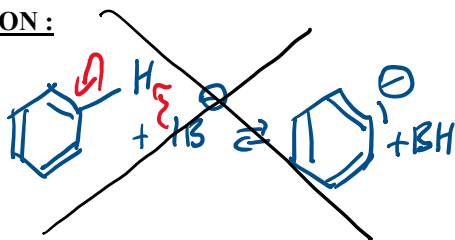
composé carbonyle énolisable

base

carbanion

anion énolate

ATTENTION :



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

- $pK_A (RH/R^-) \approx 20 \rightarrow$ base forte nécessaire pour former l'anion énolate.

Exemples :

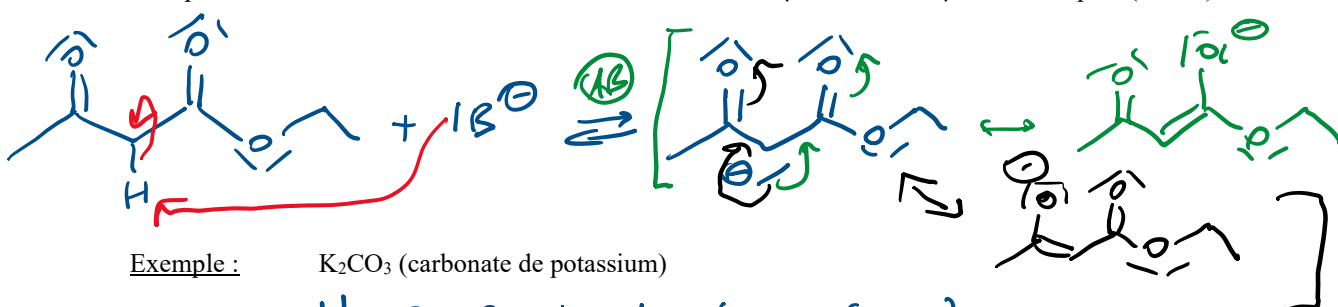
soude (NaOH), potasse (KOH)

éthanolate de sodium (NaOEt)

amidure de sodium ($NaNH_2$), LDA (diisopropylamidure de lithium : $[(CH_3)_2CH]_2NLi$)

hydrure de sodium (NaH)

- Exception dans le cas d'un énolate « très » stabilisé : cas des β -cétoester ou β -dicétone : $pK_A (RH/R^-) \approx 10$



Exemple :

K_2CO_3 (carbonate de potassium)

Na_2CO_3 (carbonate de sodium)

c. Conséquence : équilibre cétone-énolique

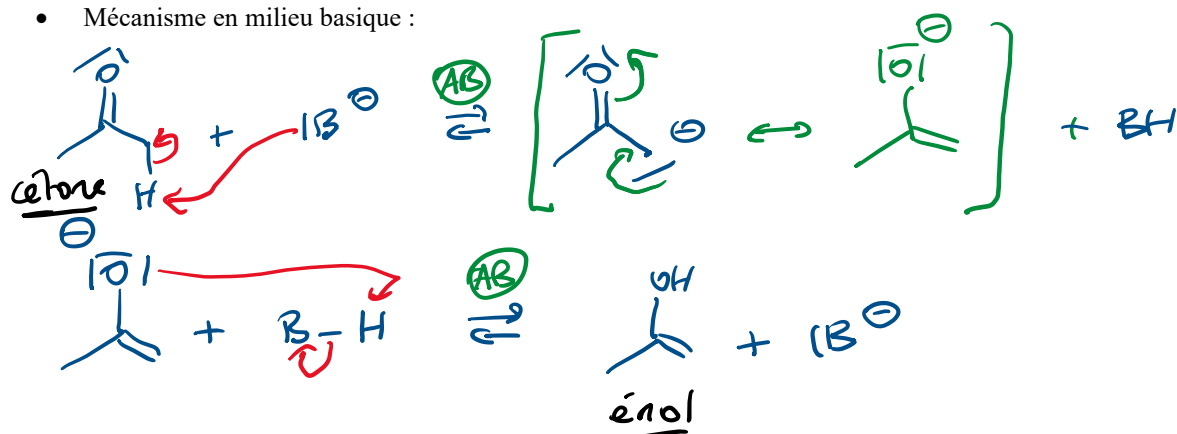
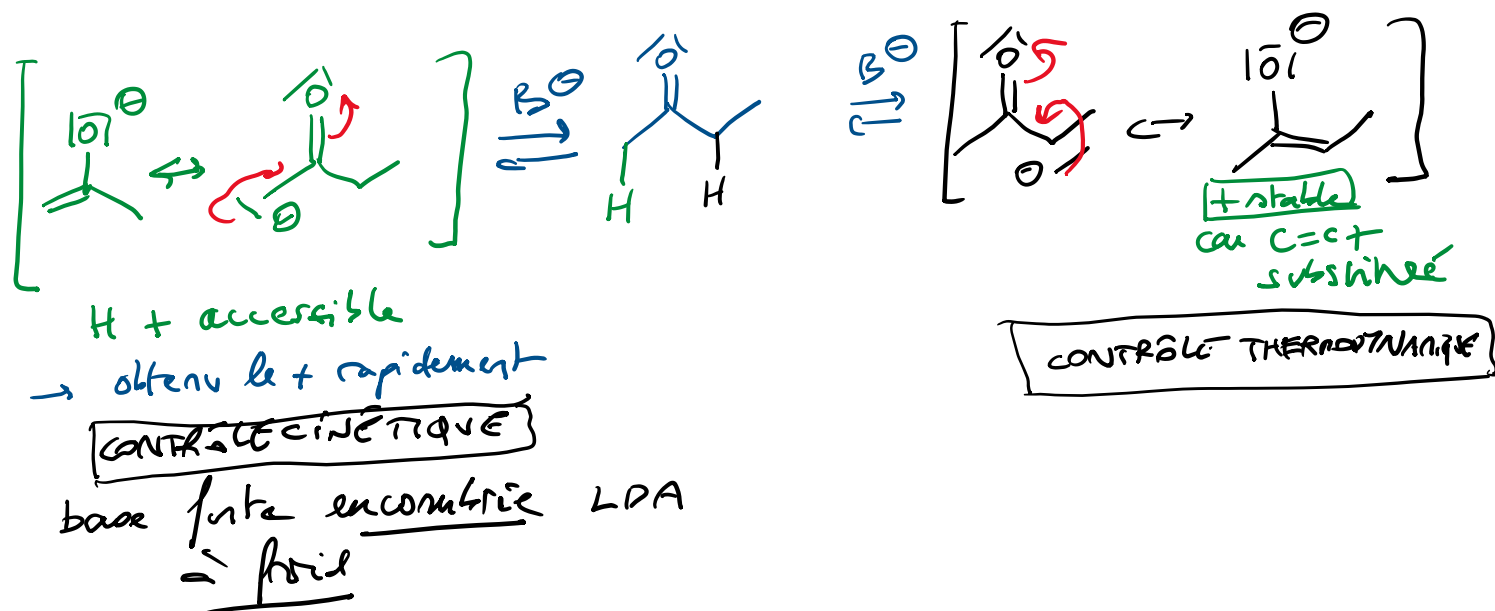
Équilibre cétone-énolique		K (25°C)
<chem>CC(=O)H</chem> $\rightleftharpoons$ <chem>C=C(O)H</chem>		$1 \cdot 10^{-5}$
<chem>c1ccccc1CC(=O)H</chem> $\rightleftharpoons$ <chem>c1ccccc1C=C(O)H</chem>		$8,5 \cdot 10^{-4}$
<chem>CC(=O)C</chem> $\rightleftharpoons$ <chem>CC(O)=C</chem>		$1,3 \cdot 10^{-8}$
<chem>C1CCCCC1=O</chem> $\rightleftharpoons$ <chem>C1=CCCCC1O</chem>		$4,2 \cdot 10^{-7}$
<chem>C1CCCCC1=O</chem> $\rightleftharpoons$ <chem>c1ccccc1O</chem>		10^6
<chem>CC(=O)CC(=O)C</chem> $\rightleftharpoons$ <chem>CC(O)=CC(=O)C</chem>		10^6 76

+ stable (K < 1)

↑ cétone / aldéhyde ↑ énol

(K > 1)
explication :
molécules conjuguées

- Mécanisme en milieu basique :

d. Régiosélectivité de la formation de l'ion énolate

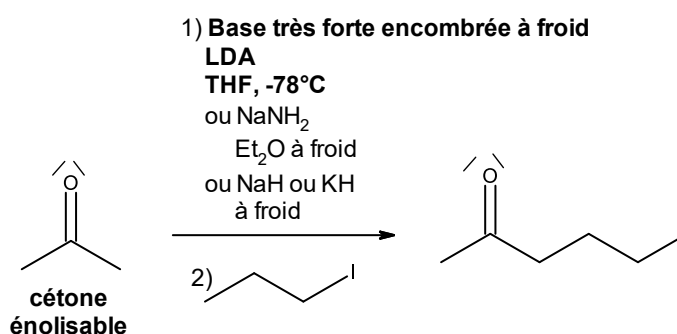
e. Généralisation aux espèces possédant un atome d'hydrogène en position α d'un groupe π - accepteur :

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.

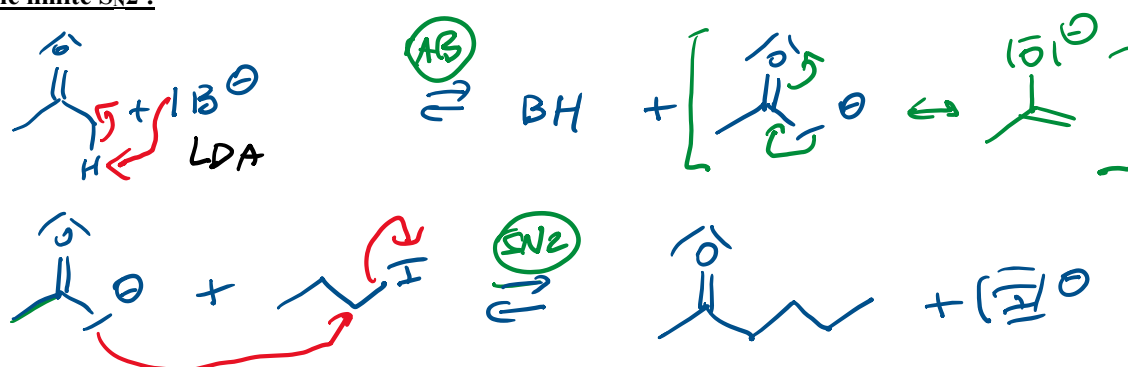
	ester	nitrile	nitroalcane	β -diester	β -cétoster	β -dicétone
AH						
pKa (AH / A ⁻)	25	25	10	13	11	9

2. C-alkylation en position α d'un groupe carbonyle de cétone (S_N2)

Bilan :

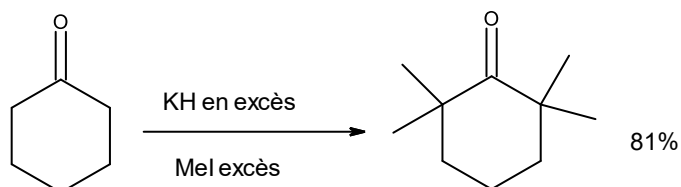


Mécanisme limite S_N2 :



Remarques – réactions parasites :

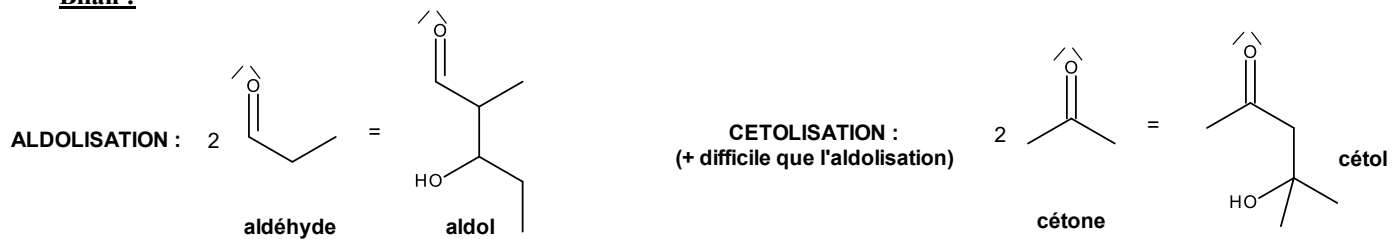
- 1) La C-alkylation peut être observée sur les **aldéhydes énoisables** mais est alors fortement en compétition avec l'aldolisation (voir paragraphe suivant)
- 2) En travaillant à **basse température**, on évite la **β -élimination** sur l'**halogénoalcane** non primaire
- 3) Il peut y avoir un risque de **polyalkylation** dans certaines conditions. Pour éviter la polyalkylation, on travaille plutôt avec une base forte encombrée.



3. Aldolisation – Crotonisation

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

Bilan :



Conditions expérimentales :

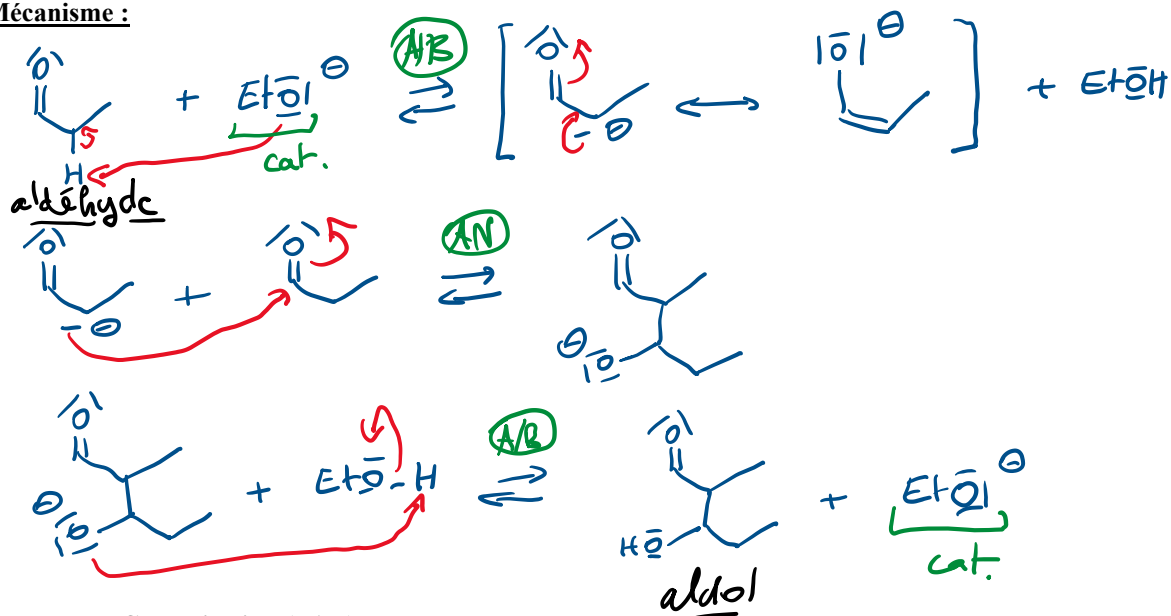
Base forte (en quantité catalytique cat.) usuelle :

HO^- : NaOH, H_2O ou KOH, H_2O

EtO^- : NaOEt, EtOH

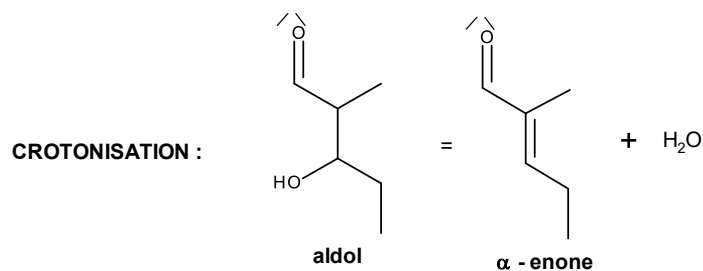
Basse température (0°C à TA)

Mécanisme :



b. Crotonisation (E1_{CB})

Bilan :

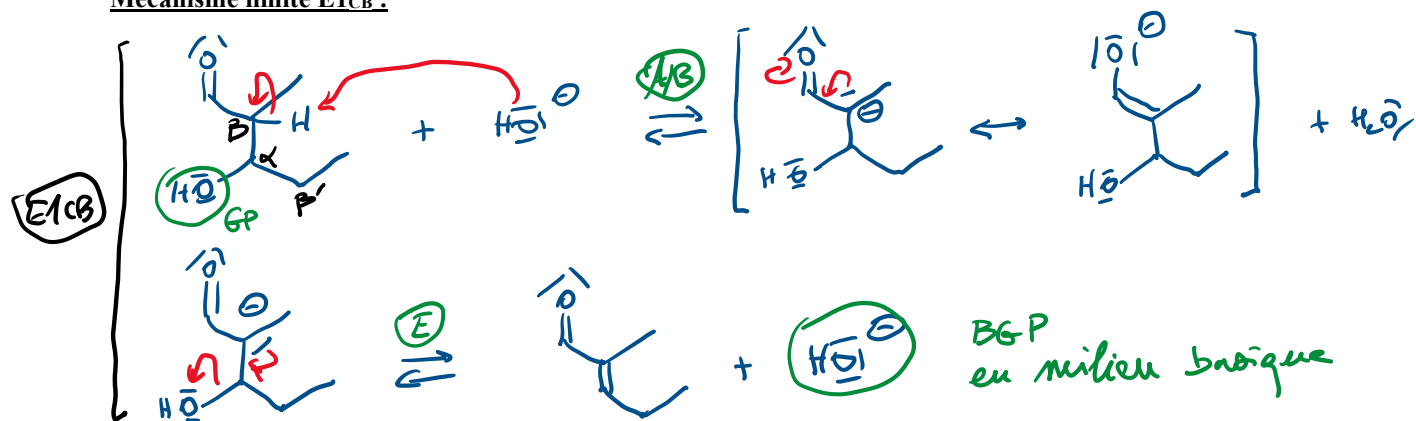
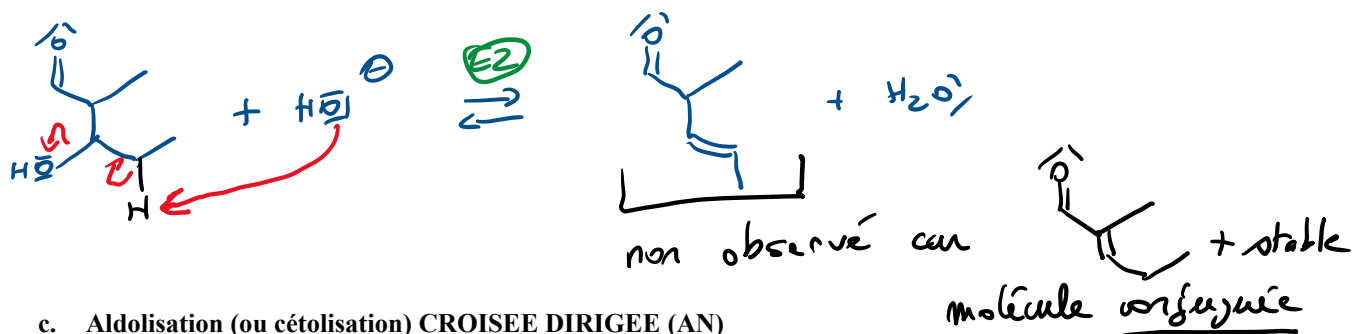
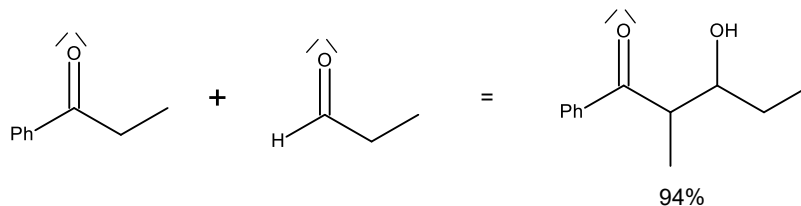
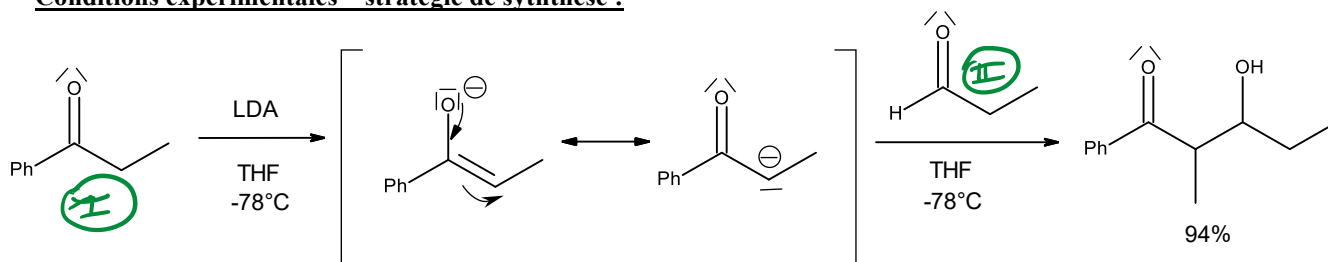
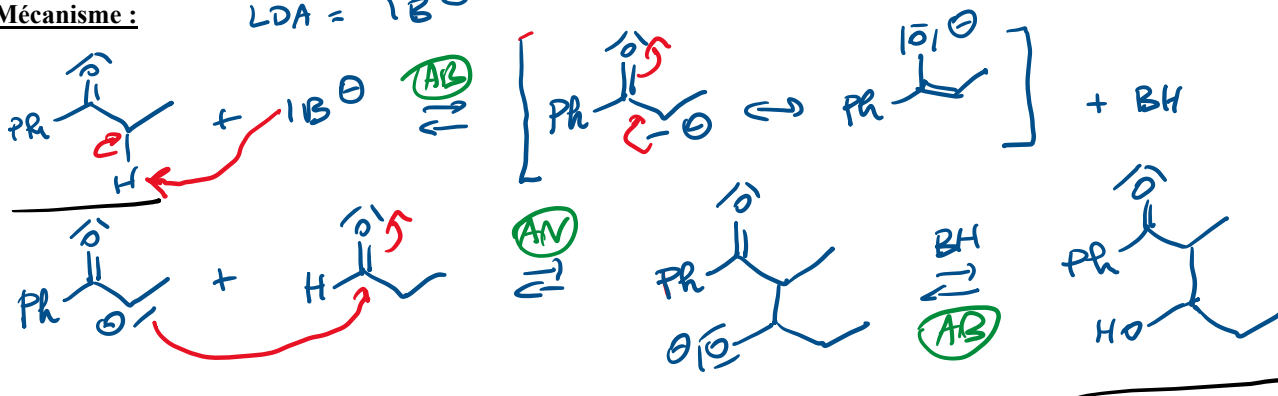


Conditions expérimentales :

Base forte (en quantité catalytique cat.) usuelle :

HO^- : NaOH, H_2O ou KOH, H_2O

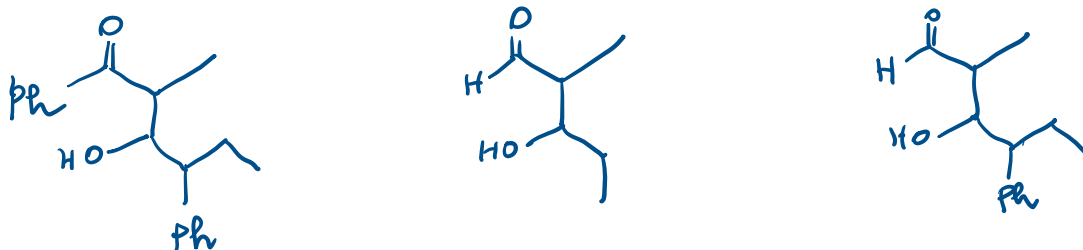
Haute température (Δ)

Mécanisme limite E1CB :Régiosélectivité :c. Aldolisation (ou cétoalisation) CROISEE DIRIGEE (AN)Bilan :Conditions expérimentales – stratégie de synthèse :Mécanisme :LDA = IB^- 

Conditions expérimentales :

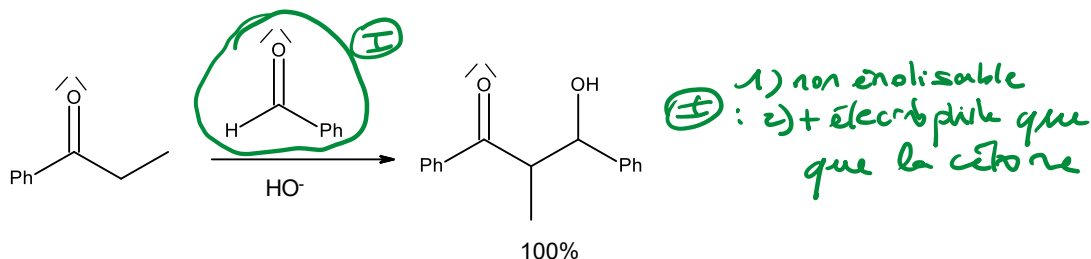
- 1) traiter **(I)** quantitativement avec une base forte en excès
ex: LDA à froid pour éviter l'auto-aldolisation
- 2) ajout goutte-à-goutte de **(II)**

➔ Donner la structure des 3 autres produits qui peuvent être obtenus sans précautions expérimentales

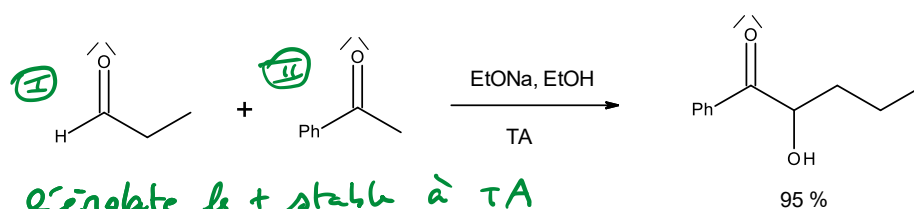


Remarque : il n'est parfois pas nécessaire de prendre des précautions expérimentales sur l'ajout des réactifs

Exemple 1 :

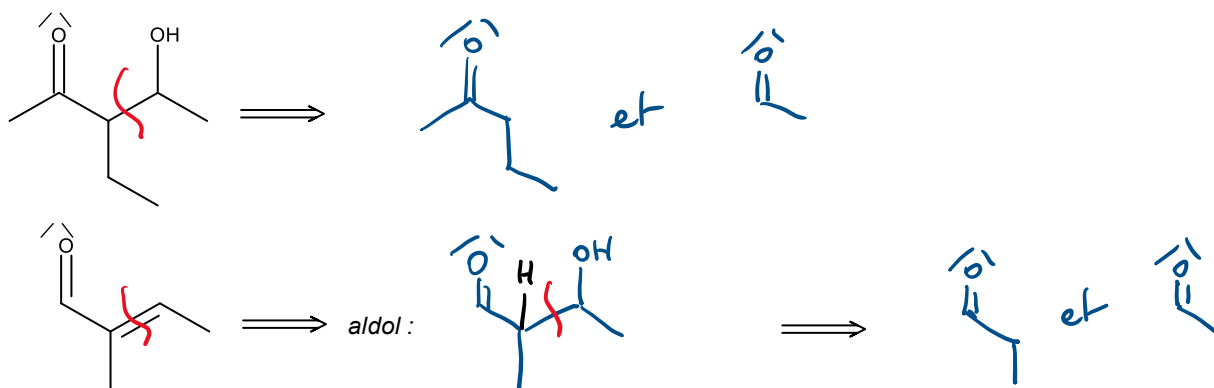


Exemple 2 :



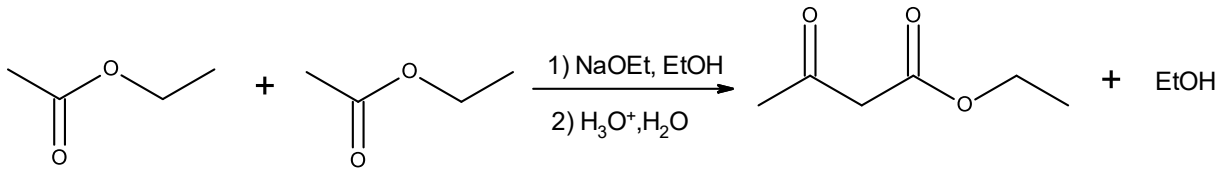
(II) donne l'énolate le + stable à TA
(I) + électrophile

➔ Donner les structures des dérivés carbonylés menant au produit suivant par aldolisation ou aldolisation suivi d'une crotonisation



4. Réaction de Claisen

Bilan et conditions expérimentales :

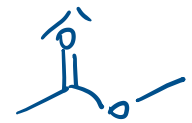


Choix de la base :

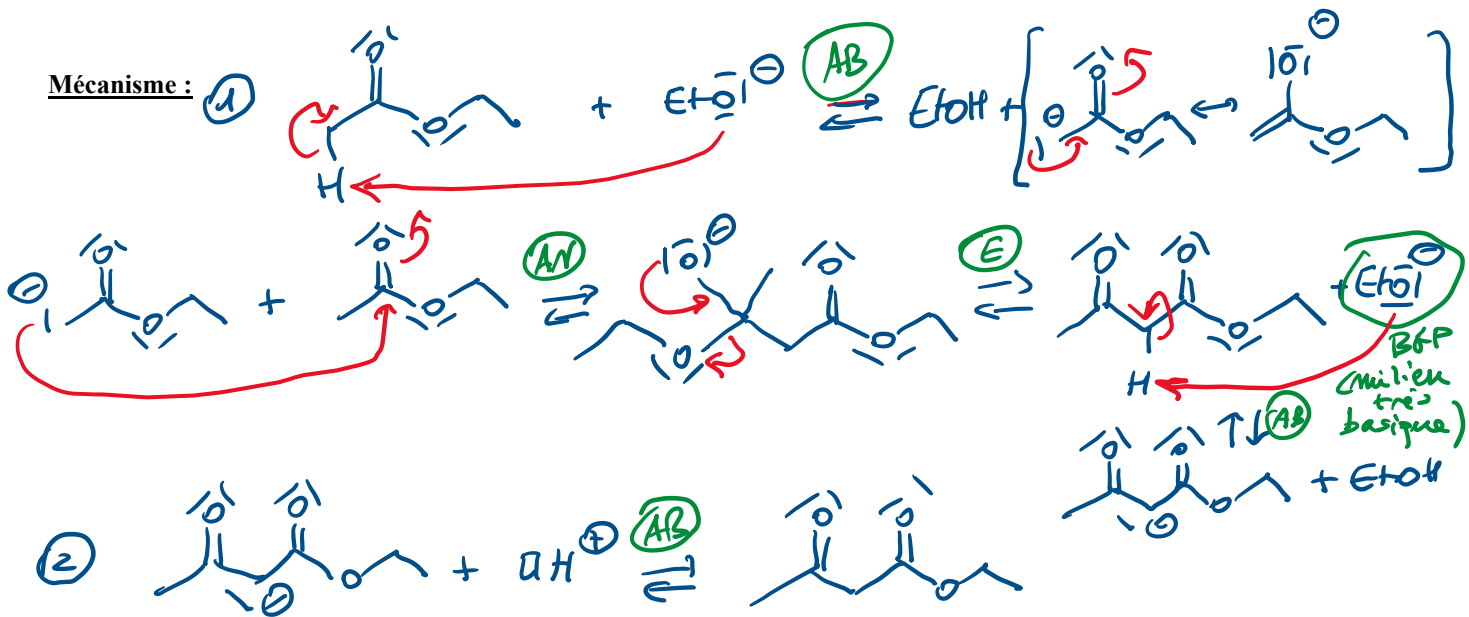
→ Que risque – t – on si la base utilisée est NaOH ou KOH ?

saponification de la fonction ester

→ Pourquoi choisir NaOEt plutôt que NaOMe ?

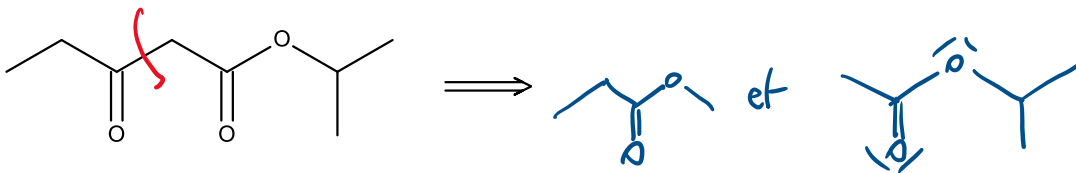
transestérification possible avec NaOMe $\Rightarrow$ 
mécanisme ?

Mécanisme :

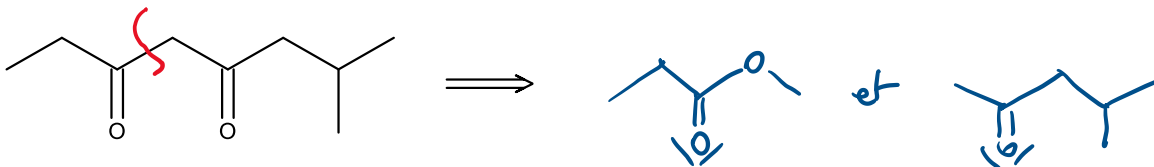


→ Réaction de Claisen croisée

1) Proposer la structure de deux esters menant au produit suivant par une réaction de Claisen croisée



2) Proposer la structure d'un ester et d'une cétone menant au produit suivant par une réaction de Claisen croisée



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 ?