

## Chapitre CHIM3 : Additions nucléophiles ( $A_N$ )

### Plan du chapitre :

#### **I. Acétalisation et hémiacétalisation en milieu acide**

1. Activation électrophile du groupe carbonyle
2. Acétalisation du groupe carbonyle
3. Hémiacétalisation du glucose
4. Conformations des cyclohexanes – Application au glucopyranose

#### **II. Condensation aldolique en milieu basique**

1. Aldolisation, cétolisation
2. Crotonisation

### Capacités exigibles :

1. *Expliquer qualitativement l'augmentation de l'électrophilie du groupe carbonyle par protonation de celui-ci.*
2. *Connaître le mécanisme de l'acétalisation des aldéhydes et des cétones en milieu acide.*
3. Proposer et justifier les conditions expérimentales permettant la préparation d'un acétal.
4. *Connaître le mécanisme de l'hémiacétalisation du glucose.*
5. Représenter le cyclohexane, un cyclohexane monosubstitué et un glucopyranose dans leur conformation la plus stable.
6. Interpréter la mutarotation du glucose par le caractère renversable de l'hémiacétalisation.
7. Choisir dans le cadre d'une stratégie de synthèse les meilleures conditions expérimentales de préparation d'un aldol (d'un céto) issu d'une aldolisation croisée.
8. Justifier la régiosélectivité de la crotonisation en présence d'une base.

## Documents de cours

## Document n°1 : Activation électrophile des aldéhydes et des cétones – Choix de l'acide utilisé

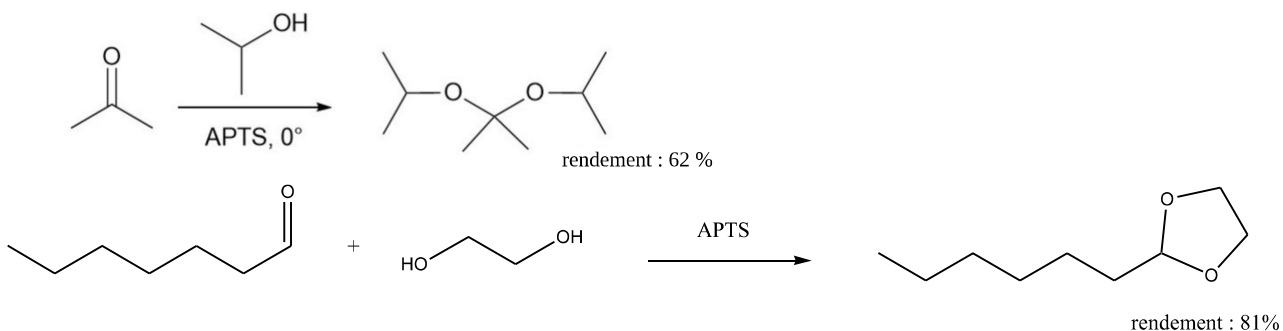
Il doit remplir plusieurs conditions :

- être fort => .....
- être tel que sa base conjuguée ne soit pas nucléophile pour qu'il n'y ait pas d' $A_N$  sur le groupe carbonyle activé ( $\Rightarrow$  HX avec X halogène INTERDIT)  
Exemple : acide sulfurique  $H_2SO_4$
- être soluble en milieu organique  
Exemple : Acide paratoluènesulfonique (abrégié APTS) souvent préféré à l'acide sulfurique

APTS :

Remarque : l'APTS est un acide fort car

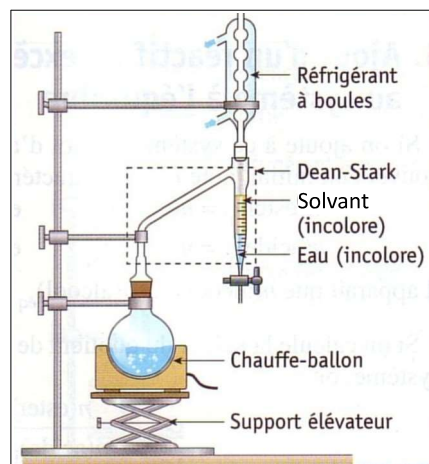
## Document n°2 : Exemples d'acétalisation du groupe carbonyle



## Document n°3 : Conditions opératoires de l'acétalisation – Montage Dean-Stark

La formation des (a)cétals est une des rares réactions de chimie organique qui soit équilibrée. L'amélioration du rendement peut donc être obtenue par les techniques usuelles de déplacement d'équilibre : introduction d'un réactif en excès, élimination d'un produit au fur et à mesure,...

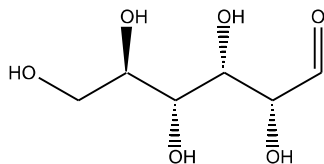
Si les produits organiques (alcool et (a)cétal) sont peu volatils, il est possible d'utiliser un **appareil de Dean-Stark** (voir figure ci-contre). La réaction se déroule dans un **solvant organique** comme le toluène ou le cyclohexane, **dans lequel l'eau** formée au cours de la réaction **n'est pas soluble**. Le milieu réactionnel est alors porté à ébullition et la phase gazeuse émise contient une proportion constante d'eau et de solvant (espèces les plus volatiles du milieu réactionnel). Lorsque les vapeurs émises sont recondensées par le réfrigérant, on obtient un mélange biphasique eau/solvant. Dans l'appareil de Dean-Stark, l'eau de densité plus grande que le solvant, remplit la partie basse du dispositif de récupération. Le solvant, occupant la partie haute, finit par retomber dans le ballon : la quantité de solvant utilisé est donc limitée et le milieu s'appauvrit petit à petit en eau.



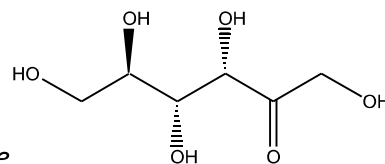
## Document n°4 : Hémiacétalisation du glucose

Les glucides (*carbohydrates* en anglais) ont une formule du type  $C_nH_{2n}O_n$  ou  $C_n(H_2O)_n$ . Les plus simples d'entre eux sont les monosaccharides (suffixe -ose). Ce sont des polyols contenant une fonction aldéhyde (aldose) ou une fonction cétone (cétose).

Exemples :



D-Glucose



D-Fructose

Comportant un groupe carbonyle et plusieurs fonctions alcools, ils peuvent former des hémiacétals intramoléculaires par cyclisation. On appelle cet équilibre entre deux isomères de fonction, un équilibre de tautomérie.

## Régiosélectivité de l'hémiacétalisation :

Lors d'une cyclisation, on qualifie les cycles obtenus selon leur taille:

- petits cycles : 3 ou 4 atomes,
- cycles moyens : 5 ou 6 atomes,
- grands cycles : 7 atomes et plus.

En chimie organique, les cycles moyens sont privilégiés. Les petits cycles sont défavorisés par une forte tension de cycle, les grands cycles sont défavorisés par une faible probabilité de rencontre des extrémités réactives.

Comme le montre le tableau ci-contre, extrait de Wikipédia, le D-glucose est essentiellement sous la forme de l'hémiacétal cyclique à 6 sommets : le D-glucopyranose.

| Tautomères du D-Glucose |                                 |                                 |
|-------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Forme linéaire          | Projection de Haworth           |                                 |
|                         | <br>α-D-Glucopyranose<br><0,5 % | <br>β-D-Glucopyranose<br><0,5 % |
|                         | <br>α-D-Glucopyranose<br>35 %   | <br>β-D-Glucopyranose<br>65 %   |
|                         |                                 |                                 |
|                         |                                 |                                 |

## Questions relatives au document n°4 :

1. A l'aide du tableau, représenter le α-D-glucopyranose et le β-D-glucopyranose en représentation topologique de Cram.
2. Comment expliquer que ce soit les deux configurations qui se forment lors de l'hémiacétalisation de la forme ouverte ?
3. La réaction d'hémiacétalisation est-elle stéréosélective ?

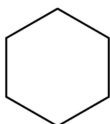
Le pouvoir rotatoire spécifique initial d'une solution de α-D-glucopyranose est de  $112,2^\circ \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{mL}$  ; celui d'une solution de β-D-glucopyranose est de  $18,7^\circ \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{mL}$ . A l'équilibre, ces deux solutions ont un pouvoir rotatoire spécifique final de  $52,7^\circ \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{mL}$ .

4. Comment peut-on l'expliquer ?
5. Déterminer la proportion de chacun des deux diastéréoisomères à l'état final.

## Document n°5 : Conformations des cyclohexanes

## i. Les différentes conformations du cyclohexane

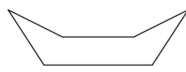
La forme plane du cyclohexane est très défavorisée à cause d'une forte tension angulaire.



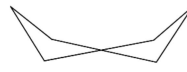
Cette forte tension disparaît par plissement ; il existe plusieurs conformations possibles :



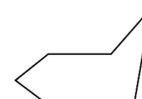
chaise



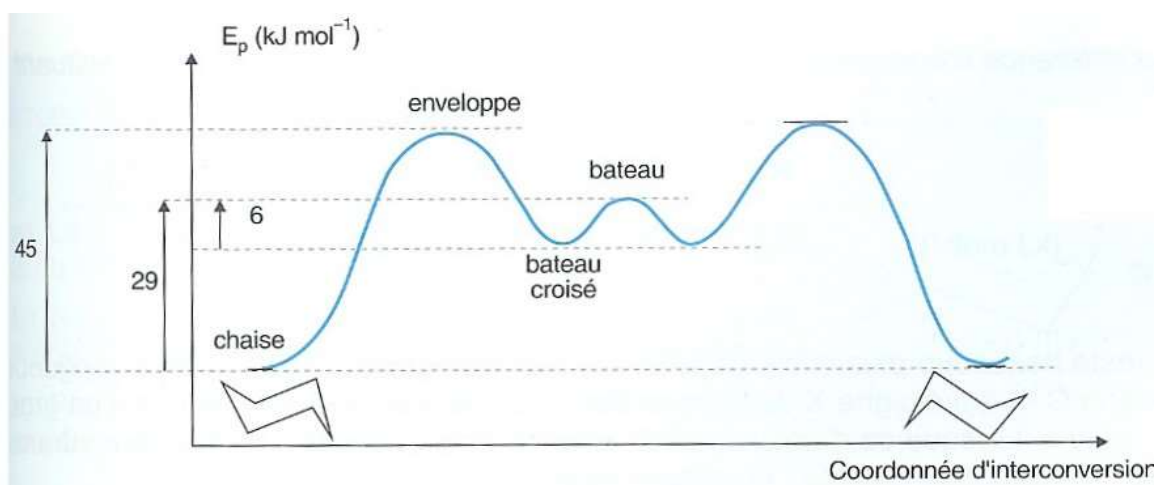
bateau



bateau croisé ou twist



enveloppe



Les proportions des conformères (minima d'énergie potentielle) se répartissent selon la statistique de Boltzmann :  $\frac{n_1}{n_2} = \exp\left(\frac{-(E_1 - E_2)}{RT}\right)$  avec  $n_i$  le nombre de molécules du composé dans la conformation d'énergie  $E_i$ .

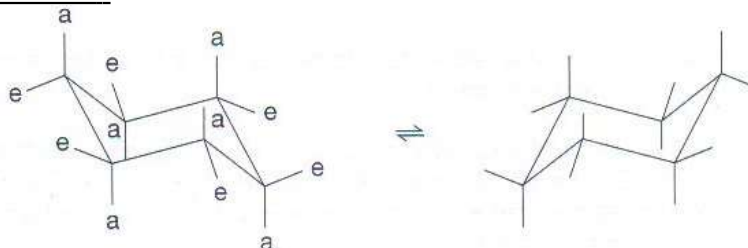
Pour le cyclohexane :  $\frac{n_{bc}}{n_c} = 9,3 \cdot 10^{-5}$  d'où  $n_{bc} = 0,009\%$  et  $n_c = 99,991\%$ .

Le cyclohexane n'existe que sous la forme **chaise**.

On distingue pour la conformation chaise, deux types de positions pour les hydrogènes :

- Position **axiale** (a) : les liaisons C-H sont sensiblement verticales, donc perpendiculaires au plan moyen du cycle.
- Position **équatoriale** (e) : les liaisons C-H sont sensiblement dans le plan moyen du cycle et pointent vers l'extérieur de la molécule.

Existence de deux formes chaises :

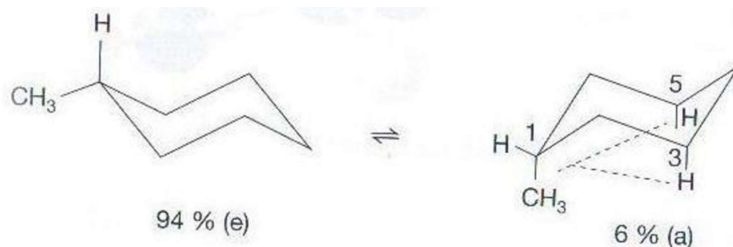


L'inversion de conformation chaises ou basculement conformationnel transforme une position axiale en une position équatoriale et réciproquement.

→ Attention : il faut S'ENTRAÎNER à dessiner des chaises !

ii. Cyclohexane monosubstitué

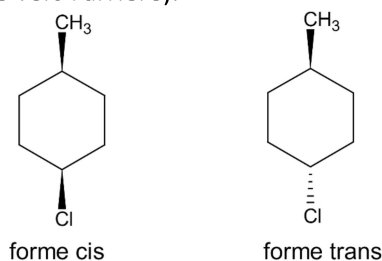
Dans le cas du méthyl-cyclohexane, les deux chaises ne sont plus équivalentes ; la chaise (a) est beaucoup moins stable que la chaise (e) en raison **d'interactions 1-3-diaxiales**.



Le substituant d'un cyclohexane occupe préférentiellement une position équatoriale.

iii. Cyclohexane disubstitué

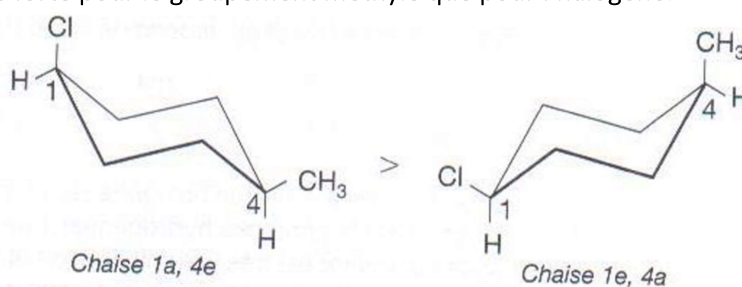
Nous allons travailler sur un exemple : 1-chloro-4-méthylcyclohexane. Cette molécule existe sous forme de deux diastéréoisomères géométriques : **forme cis** (les deux liaisons sont vers l'avant ou les deux sont vers l'arrière) et **forme trans** (une liaison vers l'avant et une vers l'arrière).



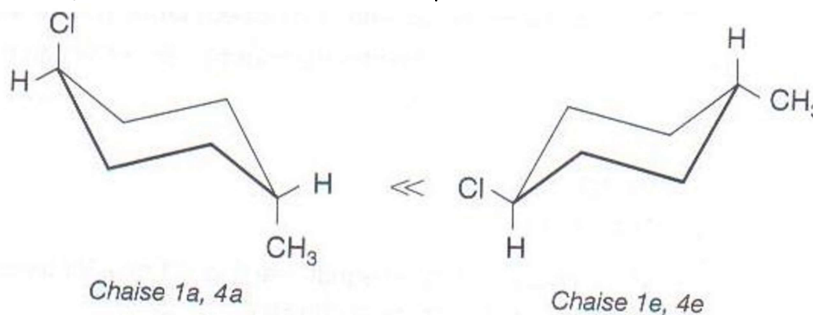
Comme une double liaison, un cycle bloque la position relative des deux substituants. Lorsqu'ils sont du même côté on parle de **diastéréoisomère cis**, sinon on parle de **diastéréoisomère trans**.

Pour chaque stéréoisomère de configuration, cherchons la conformation la plus stable :

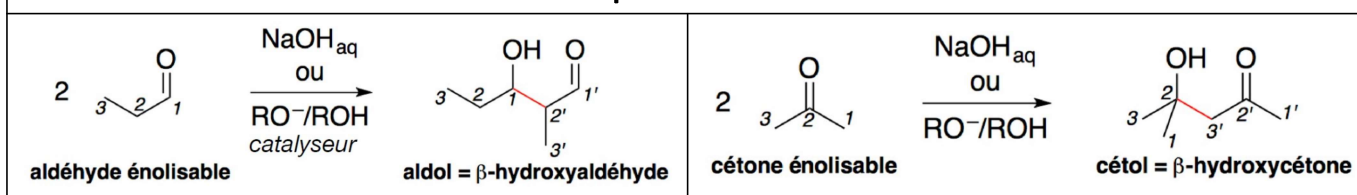
- Dans le cas du **cis** : les deux chaises Cl(a), CH<sub>3</sub>(e) et Cl(e), CH<sub>3</sub>(a) ne sont pas équivalentes, l'interaction 1,3-diaxiale étant plus forte pour le groupement méthyle que pour l'halogène.



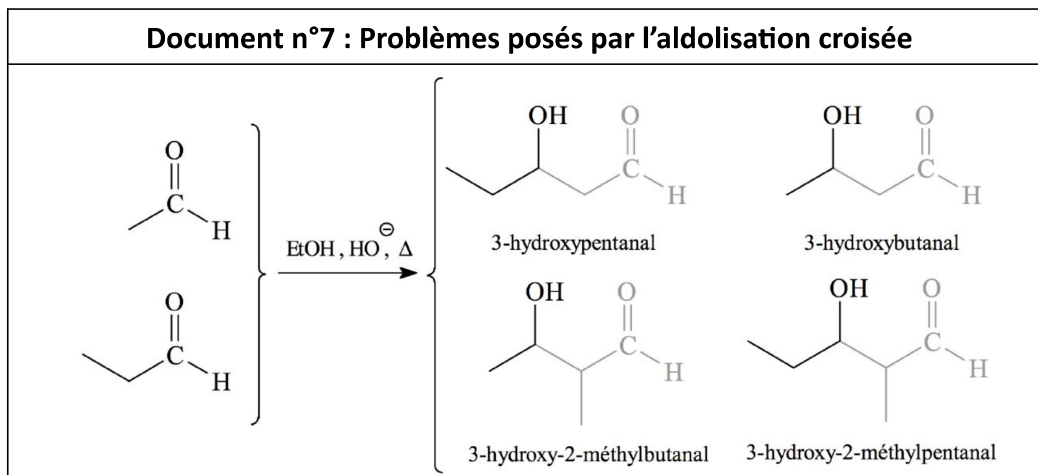
- Dans le cas du **trans**, la chaise ee est nettement la plus stable.



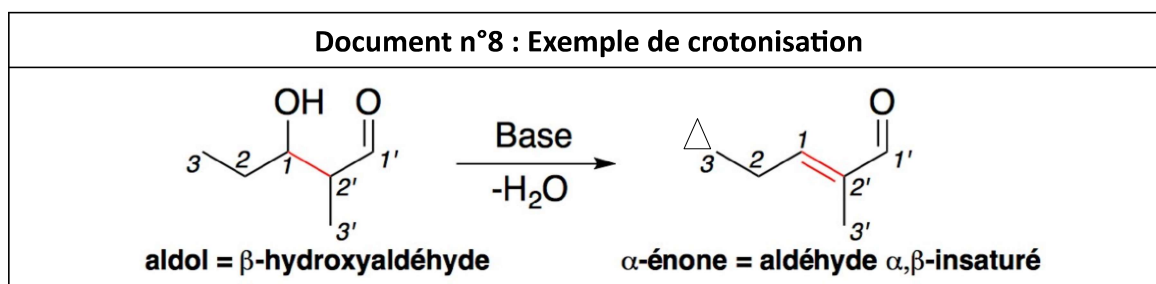
## Document n°6 : Exemples d'aldolisation et cétolisation



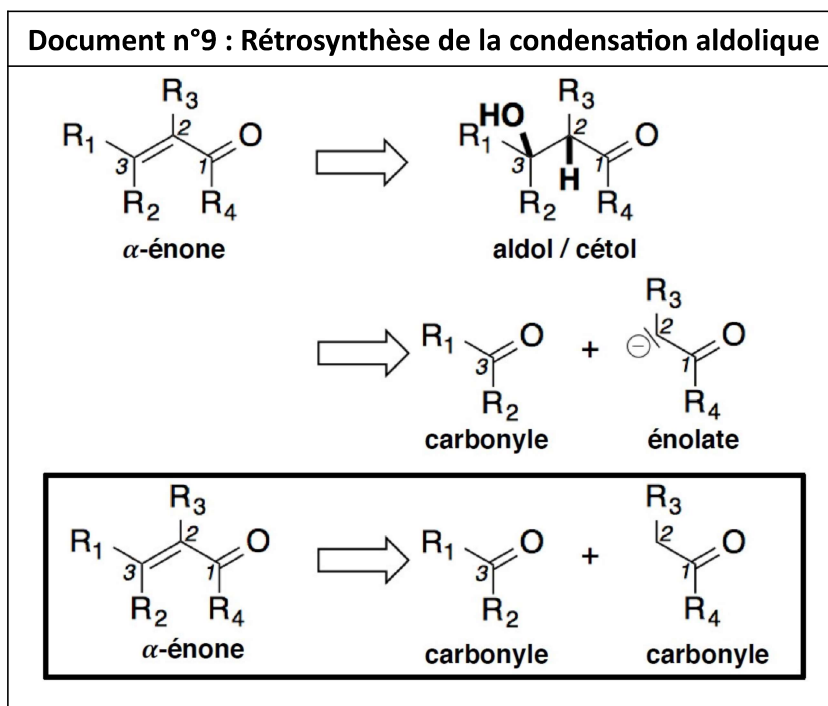
## Document n°7 : Problèmes posés par l'aldolisation croisée



## Document n°8 : Exemple de crotonisation

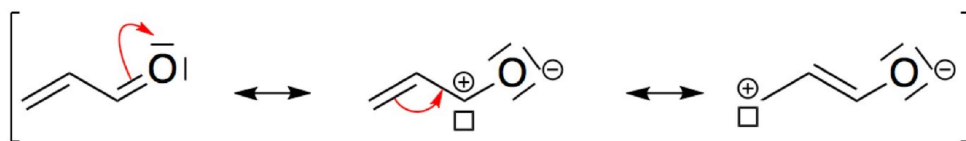


## Document n°9 : Rétrosynthèse de la condensation aldolique

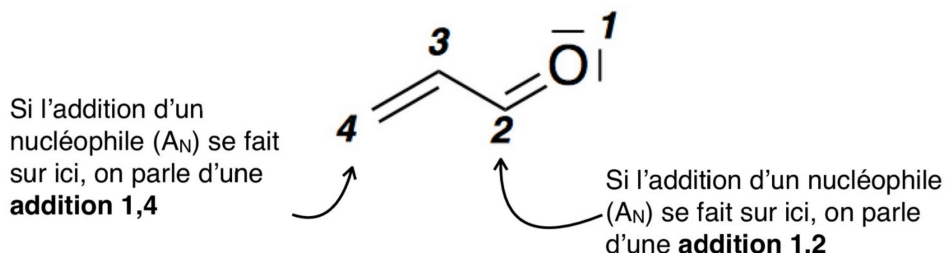


Document n°10 : Réactivité des  $\alpha$ -énones et addition de Michael – Compléments

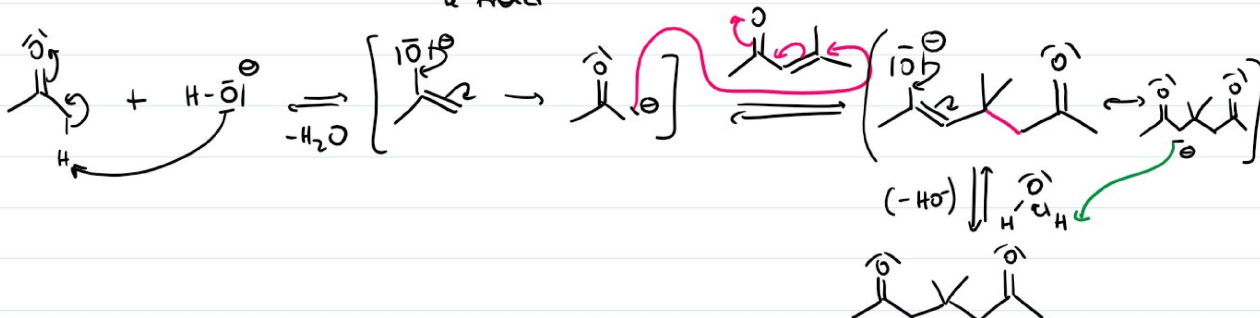
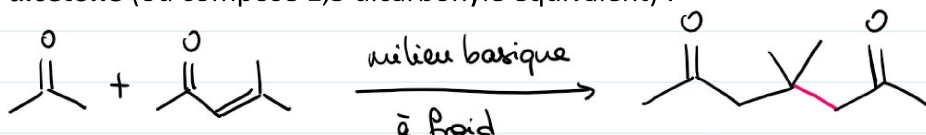
- On met en évidence deux sites électrophiles quand on écrit les formules mésomères d'une  $\alpha$ -énone :



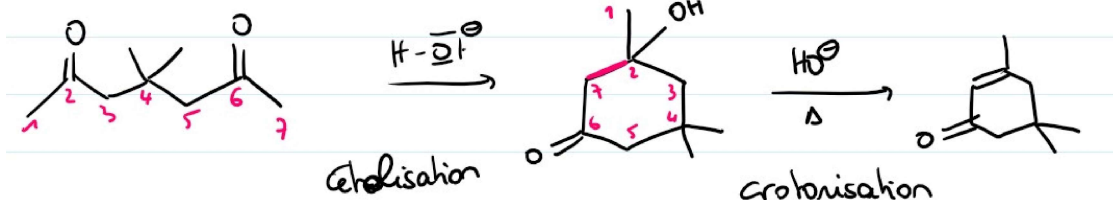
- Si on numérote l' $\alpha$ -énone en attribuant le n°1 à l'atome d'oxygène, les sites électrophiles sont n°2 et n°4 :

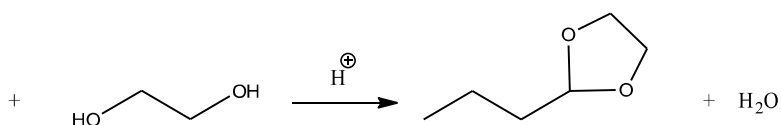
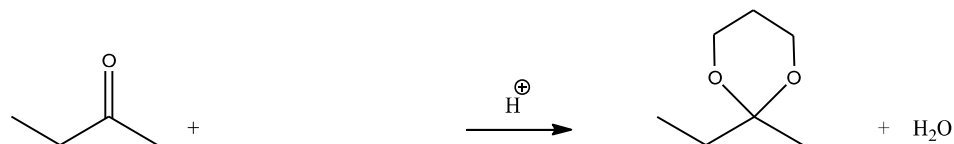
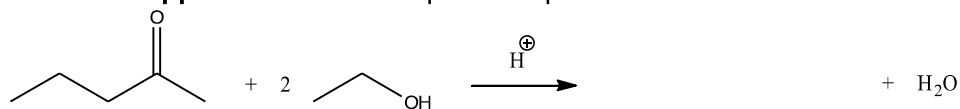


- Une addition de Michael est l'**addition 1,4 d'un énolate** (ou carbanion stabilisé équivalent) **sur une  $\alpha$ -énone** (ou électrophile équivalent avec C=O et C=C conjuguées) **qui conduit à une 1,5-dicétone** (ou composé 1,5 dicarbonylé équivalent) :



- A l'issue d'une addition de Michael, le produit obtenu peut subir une condensation aldolique intramoléculaire qui conduit à un cycle à 6, c'est l'**annelation de Robinson** :



**Exercices d'application****Exercice d'application n°1 :** Remplir les équations de réaction suivantes**Exercice d'application n°2**

1. Représenter le  $\alpha$ -D-glucopyranose et le  $\beta$ -D-glucopyranose dans leurs 2 conformations chaises.
2. Préciser pour chaque, celle qui est la plus stable.
3. Comment expliquer la prédominance de la forme  $\beta$  ?

**Exercice d'application n°3 :**

- Écrire le produit de la condensation aldolique réalisée sur l'hexanedial en présence de soude, à chaud.
- Écrire le mécanisme.