

χ 1

Chapitre

ICHO

Stéréochimie des molécules organiques

Deux grands types de stéréoisomérisie

- La *stéréoisomérisie de conformation* : le passage d'un stéréoisomère à l'autre est possible par *rotation autour de simples liaisons*.
- La *stéréoisomérisie de configuration* : il faut rompre des liaisons pour passer d'un stéréoisomère à l'autre.

► Stéréoisomérisie de conformation :

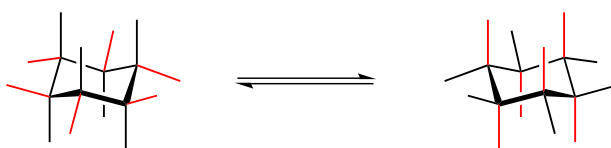
Conformères

Un *conformère* est une conformation correspondant à un *minimum local d'énergie potentielle*.

Pour les chaînes aliphatiques linéaires, il s'agit des *conformations décalée gauche* et *décalée anti*. En série cyclohexanique, il s'agit des *conformations chaises*.

Les deux conformères chaise sont en équilibre :

Inversion de chaise, positions *cis* et *trans*



Lors de l'inversion, les liaisons axiales deviennent équatoriales et vice-versa.

Pour les cyclohexanes substitués, plus le substituant est encombrant, plus la proportion du conformère équatorial sera importante.

► Stéréoisomérisie de configuration :

Énantiomérie et diastéréoisomérisie

On distingue les *énantiomères* qui sont images l'un de l'autre dans un miroir, des *diastéréoisomères*.

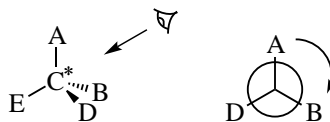
► Établir une configuration absolue d'un C* par les règles de Cahn, Ingold et Prélog :

Règle de Cahn, Ingold et Prélog

La priorité des atomes diminue si leur numéro atomique Z diminue.

Établir le descripteur stéréochimique d'un carbone asy-

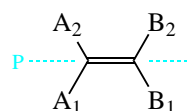
- On commence par classer les substituants de l'atome de carbone par priorité décroissante selon les *règles de Cahn, Ingold et Prélog* (voir plus loin).
On obtient par exemple $A > B > D > E$ ($>$ signifie « prioritaire devant »).
- On projette (selon Newman) dans l'axe de la liaison C^*-E (le substituant de priorité la plus faible) de C^* vers E .



- On parcourt alors les trois autres substituants dans l'ordre décroissant de priorité :
 - Si le sens de rotation est le *sens horaire*, on dira que le *descripteur stéréochimique* (ou *configuration absolue*) de l'atome de carbone asymétrique est *R*.
 - Sinon (sens de parcours *antihoraire* ou *trigonométrique*), le *descripteur stéréochimique* est *S*.

Configurations *E* et *Z* des alcènes

- Si les deux substituants prioritaires sont du même côté du plan P , la configuration de l'alcène est notée *Z*.
- Si ces deux substituants sont de part et d'autre du plan, la configuration de l'alcène est notée *E*.



Nombre de stéréoisomères

Une molécule possédant n atomes de carbone asymétriques possède *au plus* 2^n stéréoisomères de configuration.

Substances lévogyres et dextrogyres

Un *polarimètre de Laurent* permet de déterminer le *pouvoir rotatoire spécifique* d'un composé. Noté $[\alpha_i]_{\lambda}^T$, il est positif pour les espèces *dextrogyres* et négatif pour les *lévogyres*.

Loi de Biot

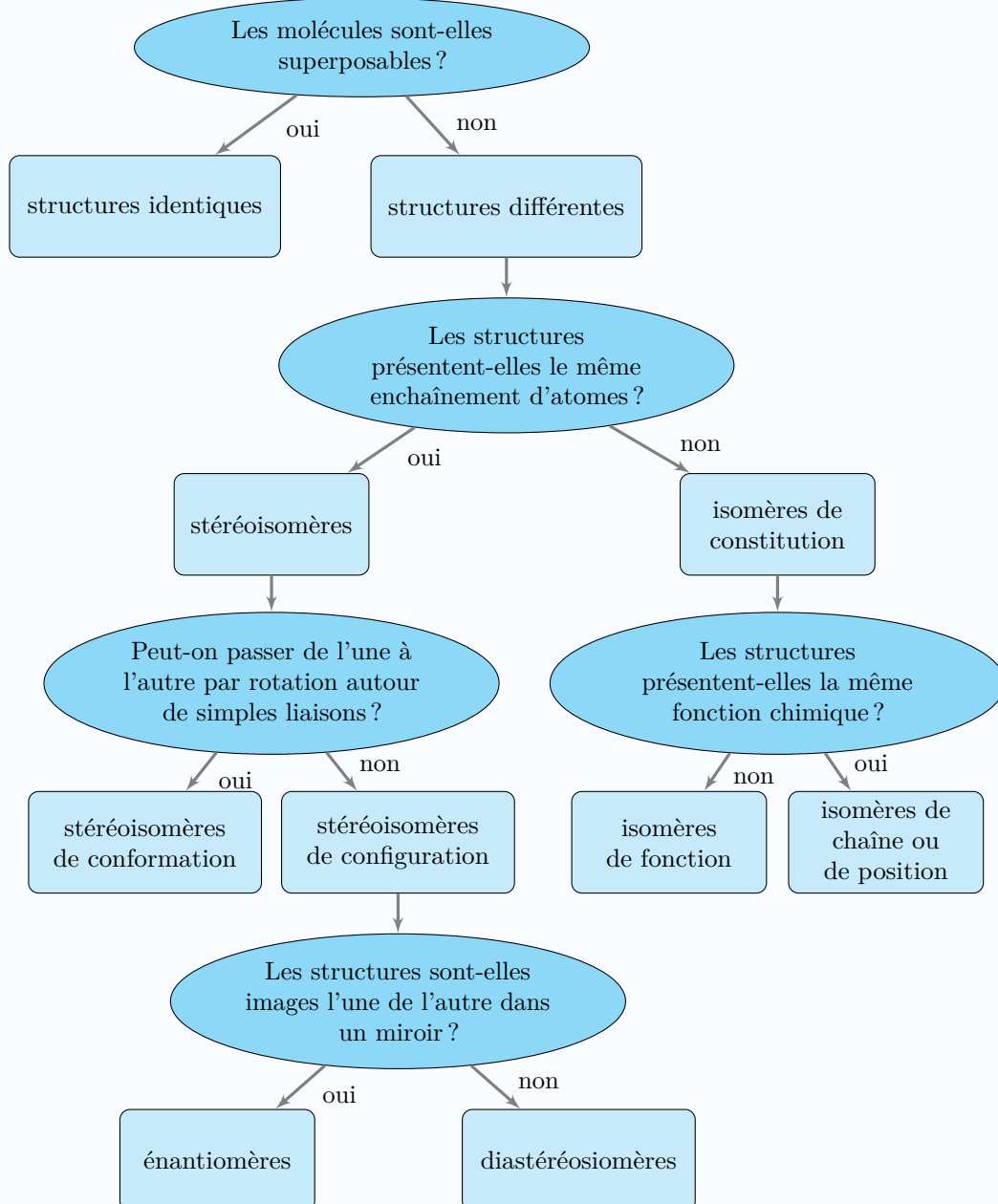
Lorsque le mélange contient plusieurs espèces optiquement actives, la loi de Biot donne le pouvoir rotatoire du mélange :

$$\alpha = \sum_i [\alpha_i]_{\lambda}^T \cdot \ell \cdot C_i$$

- ℓ est la longueur de la cuve, souvent exprimée en dm.
- C_i est la concentration massique du substrat i , en $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$.
- $[\alpha_i]_{\lambda}^T$ est le *pouvoir rotatoire spécifique* du substrat i , mesuré à la longueur d'onde λ et la température T . Il s'exprime en $^{\circ} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$.

Conseils méthodologiques

Comment déterminer la nature de l'isomérisie qui relie deux molécules ?





Introduction à la chimie organique

Réactions et sélectivités

Introduction à la chimie organique

Réactions et sélectivités

► Électrophilie et nucléophilie : deux notions cinétiques

Définitions et principe de réactivité

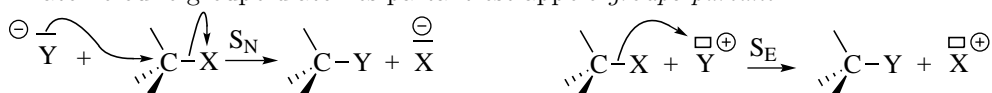
- On appelle site *électrophile* d'une molécule, une région *pauvre en électrons* de cette espèce chimique. On peut donc y trouver une charge partielle $+\delta$, une charge formelle \oplus ou une lacune électronique.
- On appelle site *nucléophile* d'une molécule, une région *riche en électrons* de cette espèce chimique. C'est toujours un doublet, généralement non liant, associé à une charge partielle $-\delta$ ou une charge formelle \ominus .

Dans les réactions ioniques, on représente par une *flèche courbe* le déplacement d'un doublet d'électrons et on met ainsi en évidence la création ou la rupture de la liaison. Une flèche part toujours d'un doublet (*nucléophile*) pour aller vers un site déficitaire en électrons (*électrophile*).

► Différentes réactions :

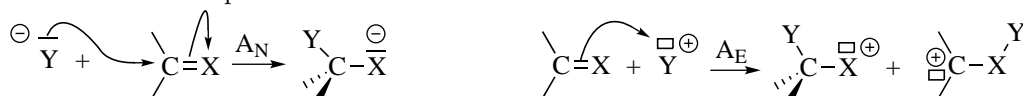
Cinq grandes réactions, notamment S_N , A_N et E

- Les réactions de substitution : un atome ou un groupe d'atomes du substrat est remplacé par le réactif. L'atome ou le groupe d'atomes partant est appelé *groupe partant* :



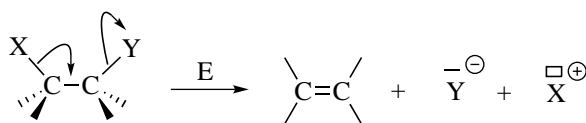
Suivant la nature du groupe partant et du réactif (nucléophiles ou électrophiles ou des radicaux), on pourra rencontrer respectivement des *substitutions nucléophiles* S_N , des *substitutions électrophiles* S_E ou des *substitutions radicalaires* S_R .

- Les réactions d'addition sur double ou triple liaison : une double ou une triple liaison disparaît et une nouvelle liaison simple est créée :



En fonction de la nature du réactif, nous croiserons des *additions nucléophiles* A_N , des *additions électrophiles* A_E ou des *additions radicalaires* A_R . Un autre type d'additions (dites *concertées*) sera développée en seconde année.

- Les éliminations E sont formellement les réactions inverses des précédentes : le *départ d'un atome* ou d'un groupe d'atomes du substrat est observé sous l'action ou non d'un réactif. Une *insaturation* est créée :



- Les transpositions : ces réactions plus complexes mettent en jeu un réarrangement spontané de la structure à cause de la *migration* d'un atome ou d'un groupe d'atomes au sein du substrat.
- Les échanges acido-basiques A/B : un ou plusieurs sites acide ou basique au sens de BRØNSTED dans le substrat et le réactif vont pouvoir échanger un proton. Ce sont des réactions en général équilibrées et très peu sensibles à l'encombrement (H^+ est de très petite taille). Une « *prototropie* » est un échange intramoléculaire de proton.

► Caractéristiques d'une réaction : différentes sélectivités

Chimio-, régio- et stéréosélectivités

Si les proportions des produits diffèrent des proportions prévues par les statistiques, la réaction sera dite *sélective*. On parlera de

- *chimiosélectivité* si une fonction chimique a réagi préférentiellement. Les produits obtenus peuvent être très différents,
- *régiosélectivité* si un site de la fonction chimique a été préférentiellement choisi par le réactif. Les produits sont généralement des isomères de position,
- *stéréosélectivité* si l'approche du réactif fait qu'un ou plusieurs stéréoisomères sont obtenus majoritairement,
- *stéréospécificité* si les proportions des stéréoisomères produits dépendent du choix du stéréoisomère du réactif.

► Effets stériques et électroniques

Effets stériques

On désigne par *effet stérique* l'influence d'une *tension* sur les propriétés d'une espèce chimique. Cette tension correspond à une énergie supplémentaire due à des longueurs de liaison, des angles de liaison ou des angles dièdres différents de ceux que l'on observe habituellement pour une espèce chimique comparable.

Effets électroniques

Un substituant A a un *effet électronique* sur la molécule s'il modifie la distribution électronique au sein de la molécule. Il est *donneur* (+), s'il l'augmente, ou *accepteur* (-) s'il la diminue.

- *effet inductif* (I) : la distribution électronique est modifiée du fait d'une *différence d'électronégativité*.
- *effet mésomère* (M) : la distribution électronique est modifiée du fait de l'*écriture de formes mésomères* ayant un poids statistique raisonnable, où A intervient.

Lorsque des effets antagonistes s'exercent (-I,+M) essentiellement, c'est pratiquement toujours l'effet mésomère qui l'emporte. La seule exception concerne les halogènes F, Cl, Br pour lesquels l'effet inductif est plus marqué (voir table 2.1).

Groupe	-M	-I	+I	+M
-NO ₂	+++	+++		
-NMe ₃ ⁺		++++		
-CF ₃		++++		
C=O	++	++		
-C≡N	++	+++		
-CO ₂ Me	+	++		
-F		+++		++
-Br, -Cl		++		+
-I		+		+
-C ₆ H ₅	+	+	+	+
-Me			+	
-CMe ₃			++	
-OMe		+		++
-NMe ₂				+++
-O ⁻			+++	++++
-M			++++	

Table 2.1. Résumé des différents effets électroniques de quelques groupes courants.

+ : faible, ++ : modéré, +++ : fort, ++++ : très fort



Introduction à la chimie organique

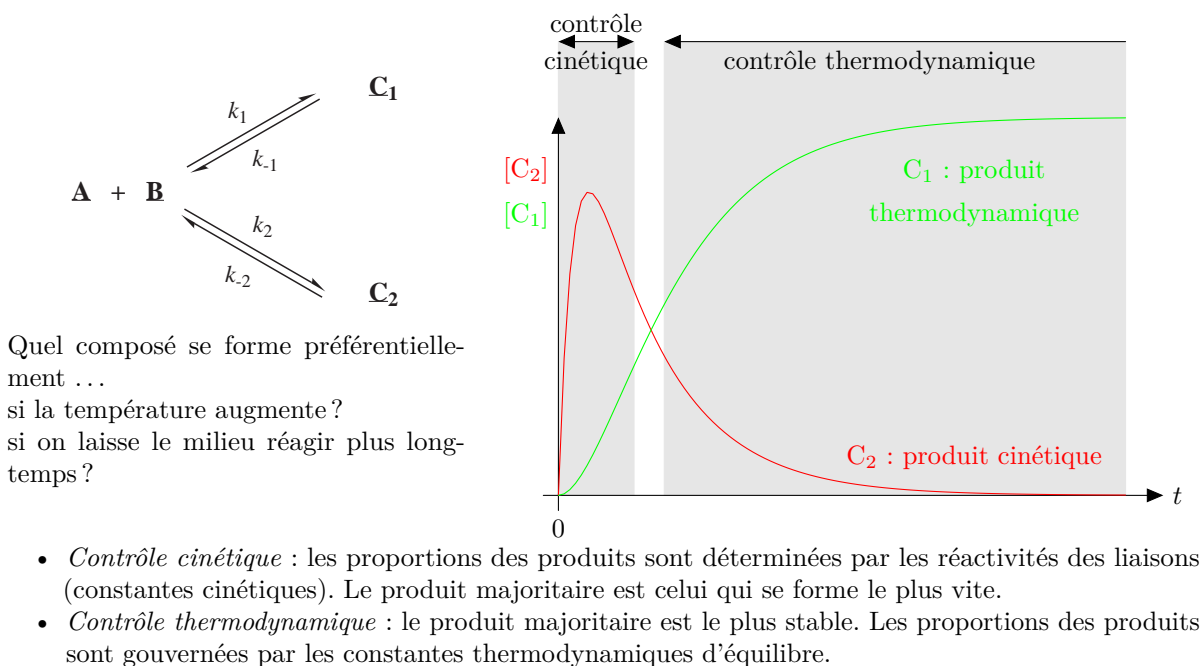
Réactivité

Introduction à la chimie organique

Réactivité

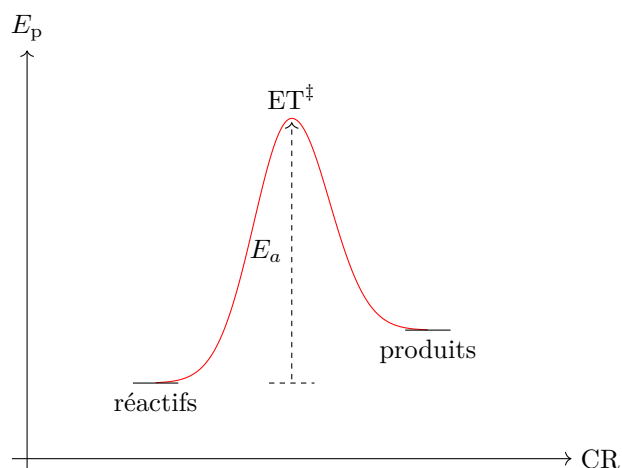
► Contrôles d'une réaction

Deux grands types de contrôle de réaction



► Profil énergétique d'une réaction

Profil d'une réaction



Au maximum d'énergie se trouve l'état de transition ET^\ddagger .

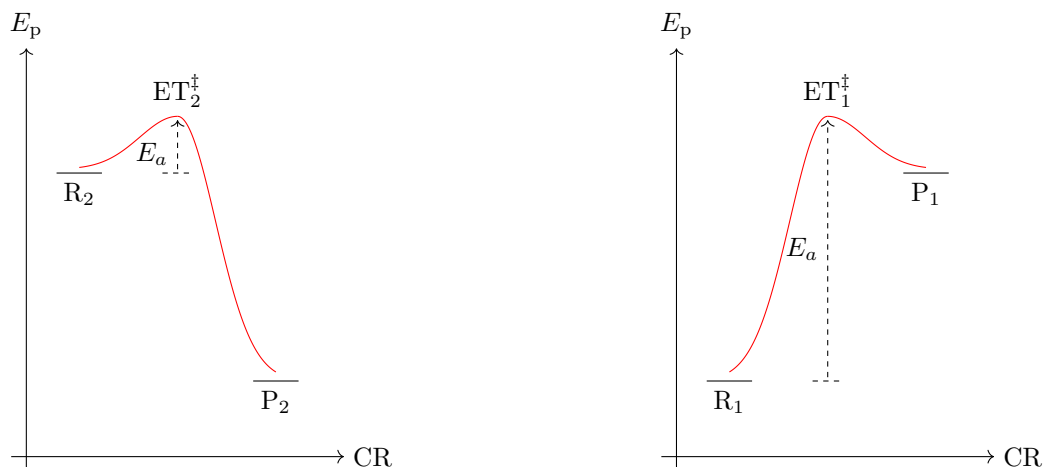
E_a est l'énergie d'activation du système qui est reliée à la constante cinétique de l'acte élémentaire considéré par la loi d'Arrhenius :

$$k(T) = A \exp \left[-\frac{E_a}{RT} \right]$$

- Connaître la structure de l'état de transition : le postulat de Hammond

Postulat de Hammond

Deux états consécutifs dans un processus réactionnel ayant des énergies proches ont des structures proches.

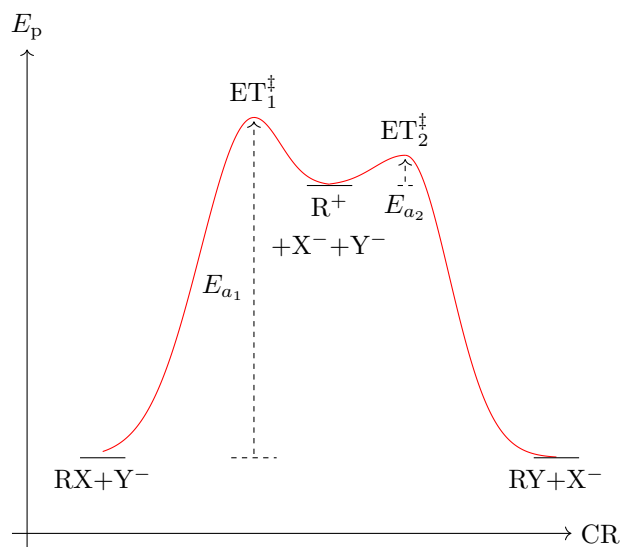


- Les intermédiaires réactionnels

Intermédiaires réactionnels

Les espèces hautes en énergie, se formant difficilement mais réagissant rapidement, sont appelées des *intermédiaires réactionnels*.

Leurs durées de vie sont donc très courtes, leurs concentrations restent très faibles.

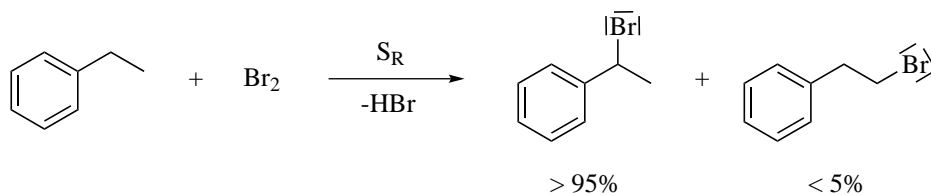


Facteurs influençant la stabilité d'une espèce

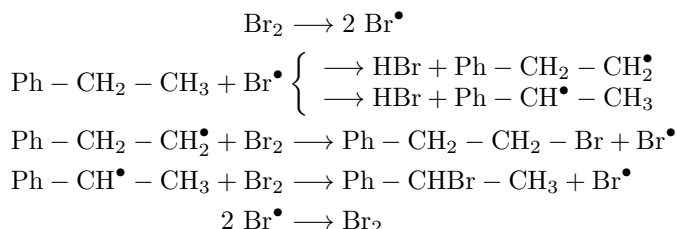
L'encombrement stérique et les effets électroniques jouent sur la stabilité d'une espèce.

► Exemple de raisonnement :

Prenons un exemple pour illustrer tout ceci. Il s'agit d'une réaction de substitution radicalaire S_R qui n'est pas à votre programme de chimie organique, mais à celui de cinétique !



Pour expliquer cette réaction, on propose le mécanisme suivant :



Deux carboradicaux apparaissent dans ce mécanisme. Deux scénarii sont possibles à ce stade :

- C'est la première étape de propagation qui est cinétiquement déterminante : un des deux intermédiaires réactionnels est formé majoritairement et conduit au produit majoritaire.
- Au contraire, la deuxième étape est cinétiquement déterminante : les deux intermédiaires réactionnels se forment dans les proportions statistiques, mais l'un d'eux réagit plus vite.

Le deuxième scénario semble peu plausible, puisque le radical en bout de chaîne (I^{aire}) possède moins d'encombrement stérique que le second (II^{aire}). Il devrait donc réagir plus facilement et on devrait obtenir le produit bromé en bout de chaîne en majorité. Or, le produit minoritaire est issu de ce carboradical.

Il semble donc qu'il faille privilégier le premier scénario : le carboradical II^{aire} se forme sans doute préférentiellement.

Discutons de la stabilité des deux carboradicaux I^{aire} et II^{aire} . Comme pour les carbocations, les carboradicaux (appauvris en électrons) II^{aire} sont plus stables que les radicaux I^{aire} par effets inductif +I des groupements alkyles et mésomère +M du groupement phényle. Le profil énergétique de la réaction est tracé à la figure 3.1 ci-dessous.

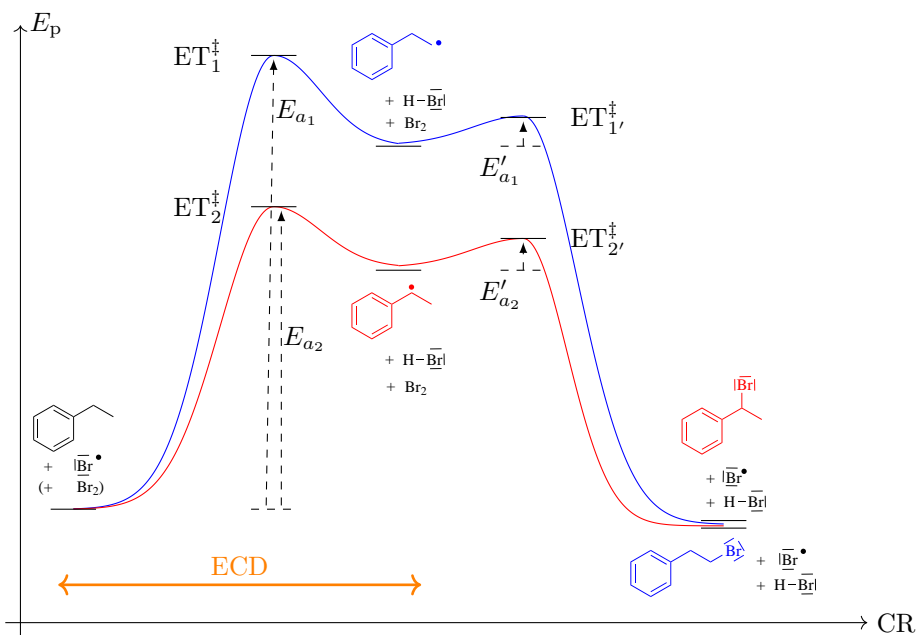


Figure 3.1. Profil énergétique de la bromation de l'éthylbenzène.

Pour la première étape du mécanisme, $E_p(\text{radicaux}) \gg E_p(\text{réactifs})$: on est en présence d'un état de transition tardif qui, d'après le postulat de HAMMOND va ressembler aux intermédiaires réactionnels.

Or, nous l'avons dit précédemment, $E_p(I^{\text{aire}}) > E_p(II^{\text{aire}})$: les deux complexes activés ont des énergies classées de manière comparable : $E_p(ET_1^\ddagger) > E_p(ET_2^\ddagger)$

La première étape est nécessairement l'étape cinétiquement déterminante (ECD), donc comme $E_{a1} > E_{a2}$, le

carboradical Π^{aire} se forme le plus vite.

La réaction étant sous contrôle cinétique, le produit majoritaire sera celui qui se formera le plus vite, c'est-à-dire celui issu de l'intermédiaire réactionnel le plus stable : donc le 1-bromo-1-phénylthane (ou (1-bromoéthyl)benzène).

Conclusion

Pour deux réactions parallèles similaires pour lesquelles l'étape cinétiquement déterminante correspond à la formation d'un intermédiaire réactionnel, l'intermédiaire réactionnel le plus stable est aussi celui qui se forme le plus vite.

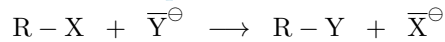
Le *produit majoritaire* sera justement issu de l'IR qui se forme le *plus vite*.



Substitutions nucléophiles sur le carbone saturé

Réactions de substitution nucléophile sur le carbone saturé

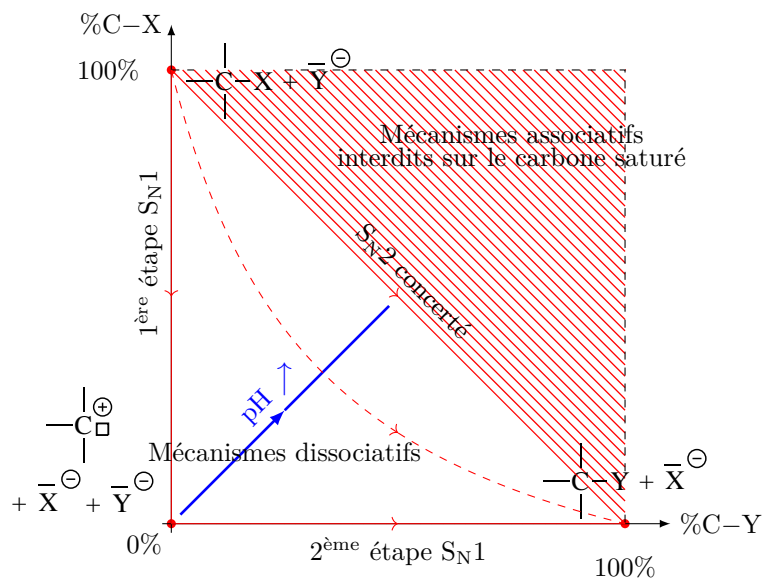
Bilan des réactions de substitutions nucléophiles



On admet les *conditions opératoires usuelles* pour réaliser une substitution nucléophile :

- utilisation d'un *solvant polaire* ;
- *faible* élévation de température.

Une substitution nucléophile a lieu sous *contrôle cinétique*.

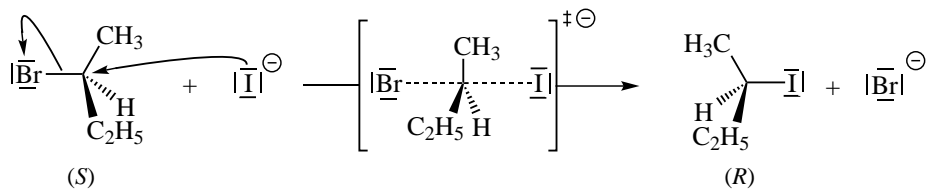


Deux mécanismes limites pour modéliser les substitutions nucléophiles :

- Le mécanisme S_N2 :

S_N2 : un mécanisme concerté et stéréospécifique *anti*

Il s'agit d'un mécanisme en une seule étape (déplacements électroniques *synchrones*), la cinétique de la réaction est d'ordre 2 : $v = k [RX] [\bar{Y}^{\ominus}]$.

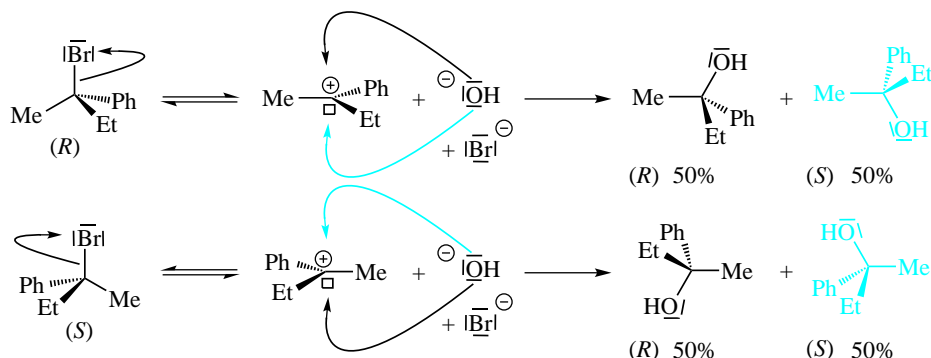


Le nucléophile approche toujours en *anti* de la liaison carbone-halogène, il se produit une *inversion de Walden*. Lorsque l'halogénoalcane possède un atome de carbone asymétrique, la réaction est *stéréosélective* et *stéréospécifique anti*.

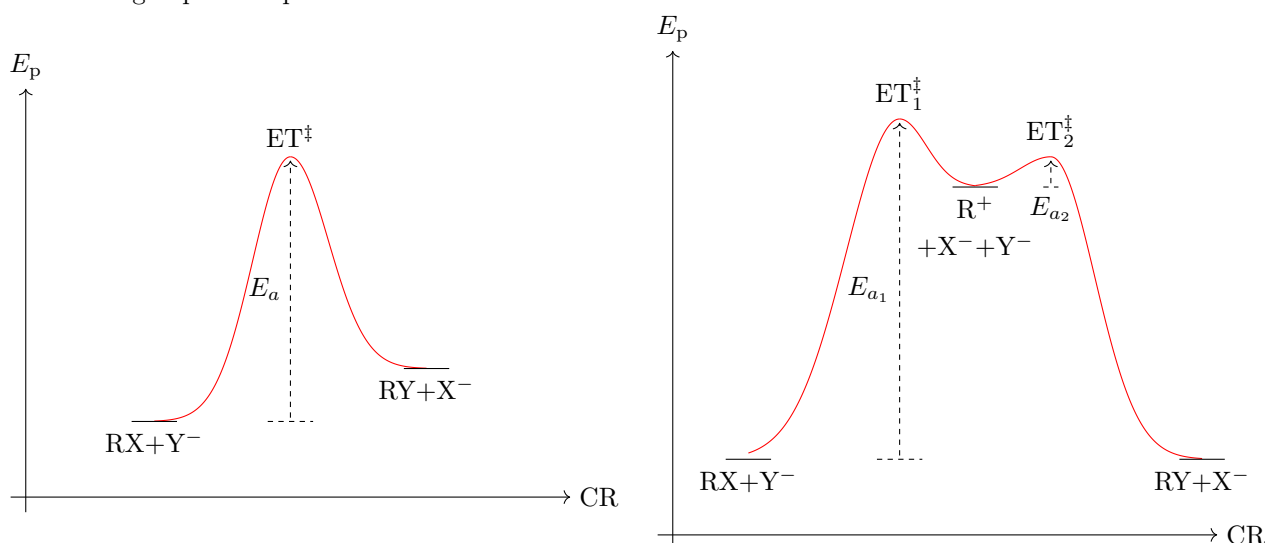
► Le mécanisme S_N1 :

S_N1 : un mécanisme dissociatif non stéréosélectif

Il se déroule en deux étapes, la première étant l'étape cinétiquement déterminante (formation d'un carbocation). La réaction est d'ordre 1. Le carbocation étant localement plan, l'approche du nucléophile peut se faire de manière équiprobable sur les deux faces de ce plan : *la réaction n'est pas stéréosélective*.



► Profils énergétiques comparés :



► Lors d'une substitution nucléophile, comment choisir entre S_N1 et S_N2 ?

Compétition S_N1/S_N2 : classe de l'halogénoalcane

- Le mécanisme S_N2 est favorisé pour les halogénoalcanes *primaires*.
 - Le mécanisme S_N1 est favorisé pour les halogénoalcanes *tertiaires*.
 - Le cas des halogénoalcanes *secondaires* est plus délicat, il faut s'intéresser aux autres paramètres : un « bon » nucléophile, une forte concentration en nucléophile ou encore un solvant aprotique favorisent les S_N2.
- Les deux mécanismes peuvent aussi intervenir simultanément.
- Lorsqu'une stabilisation du carbocation par effet mésomère est envisageable, le mécanisme S_N1 est favorisé.



Réactions d'éliminations sur le carbone saturé

Réactions d'élimination sur le carbone saturé

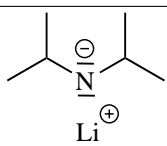
- Les éliminations : des réactions compétitives des substitutions.

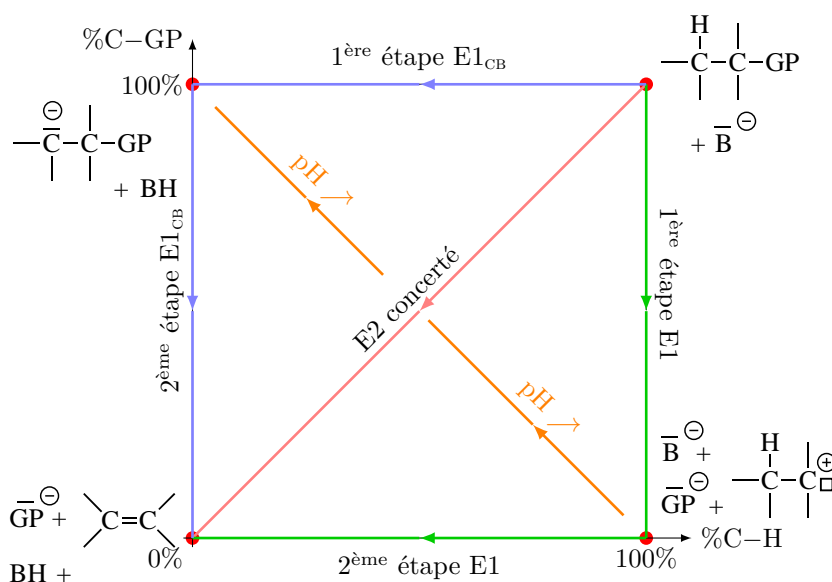
Bilan des réactions de β -éliminations

Un nucléophile possède au moins un doublet non liant qui lui confère également des propriétés basiques : la basicité l'emporte sur la nucléophilie d'autant plus facilement que la *base* B est *forte* (éventuellement chargée B^-). Un *chauffage* modéré à fort (au moins 50°C) augmentera encore la proportion de processus d'élimination, pour un halogénoalcane possédant au moins *un atome d'hydrogène en position β* ! Dans ces conditions, il subit la réaction suivante dite de β -élimination :



En pratique, le choix de la base forte est assez limité : elle doit être soluble dans le milieu réactionnel avec l'halogénoalcane. Il s'agit fréquemment de la base conjuguée du solvant.

Formule	Nom	Solvant usuel	$\text{p}K_a$
HO^\ominus	anion hydroxyde	éthanol, mélange eau-éthanol	14
RO^\ominus	anion alcoolate	alcool (son acide conjugué)	15-18
	diisopropylamidure de lithium (LDA)	mélange de solvants (dont diisopropylamine)	35



- Sur les alcools en milieu acide : le mécanisme E1 (cf. séance sur les alcools)

E1 : un mécanisme dissociatif

Les conditions opératoires nécessaires pour observer cette réaction sont :

- l'utilisation d'un acide fort comme H_2SO_4 ;
- le chauffage du milieu réactionnel ;
- l'utilisation privilégiée d'*alcool tertiaire* comme substrat.

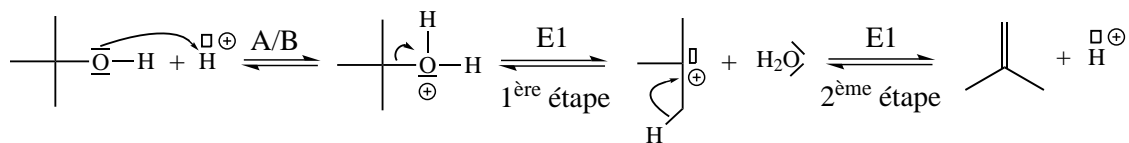
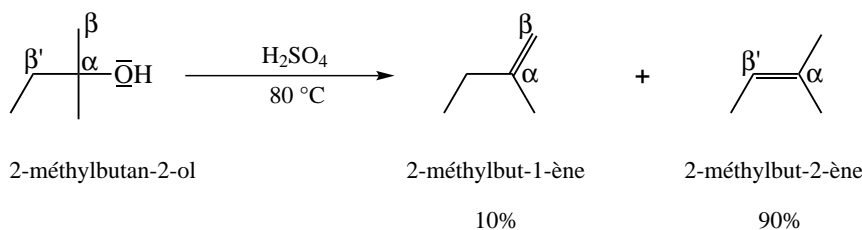


Figure 5.1. Bilan de la réaction de déshydratation intramoléculaire d'un alcool.

E1 : un mécanisme régiosélectif et partiellement stéréosé-

La régiosélectivité est gouvernée par la *règle de Saytsev* : « l'alcène majoritairement obtenu est l'alcène le plus stable ». Par ordre de priorité l'alcène le plus stable est :

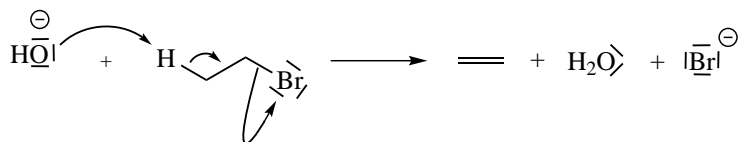
1. l'alcène *conjugué* si des formes mésomères peuvent être écrites,
2. l'alcène *le plus substitué* dans le cas général,
3. l'alcène de *configuration E* plutôt que le *Z*.



- Sur les halogénoalcane en milieu basique : le mécanisme E2

E2 : un mécanisme concerté

Il s'agit du mécanisme *synchrone*. Comme la $\text{S}_{\text{N}}2$, c'est une réaction d'ordre 2 qui se déroule en une seule étape (réaction *concertée*) :

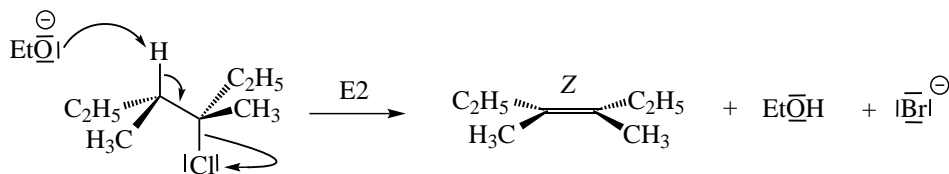


E2 : un mécanisme régiosélectif

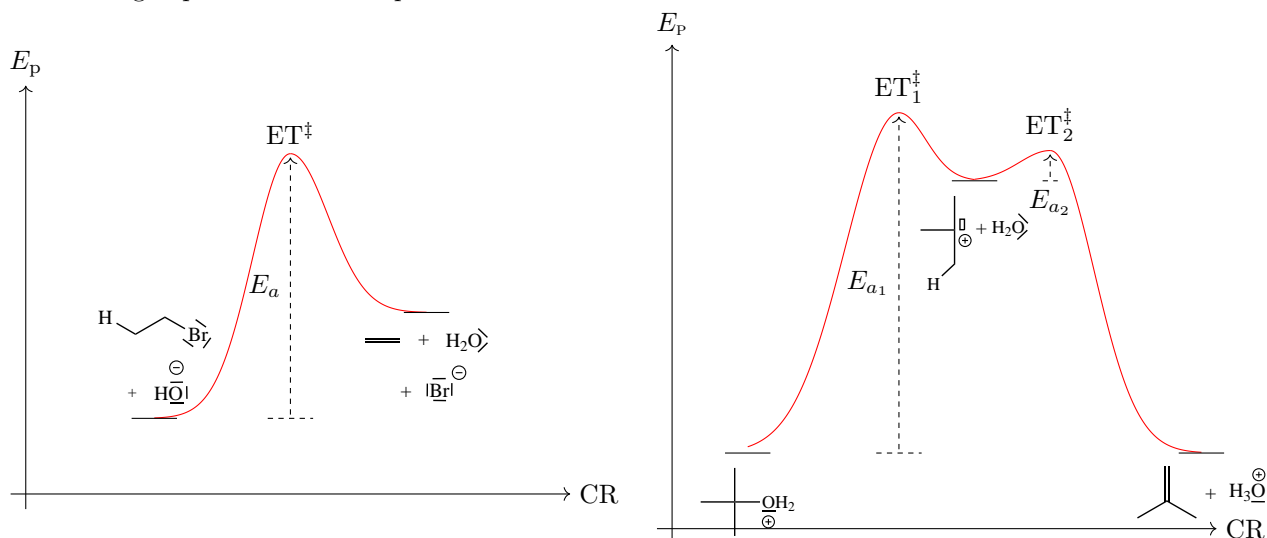
La régiosélectivité est également gouvernée par la *règle de Saytsev*.

E2 : un mécanisme stéréosélectif et stéréospécifique *anti*

Lors de la réaction, les liaisons $^{\alpha}\text{C}-\text{X}$ et $^{\beta}\text{C}-\text{H}$ sont en position antipériplanaire :



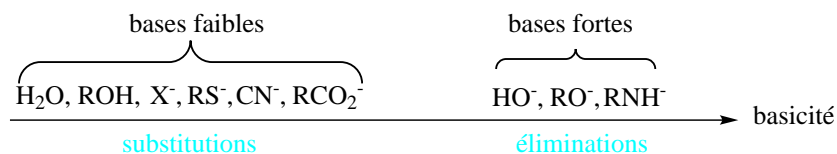
- Profils énergétiques E1 et E2 comparés :



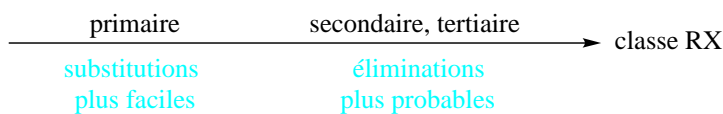
- Compétitions S_N/E .

Facteurs favorisant les éliminations

- Plus le nucléophile est basique, plus la proportion de produits d'élimination augmente :



- Les réactions acido-basiques sont peu sensibles à l'encombrement. *A contrario*, plus une espèce est encombrée, moins elle est nucléophile :

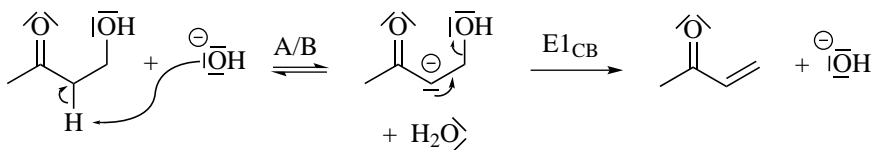


- Une élévation de la température du milieu réactionnel favorise les réactions de β -éliminations.

- En milieu très basique : le mécanisme $E1_{CB}$ (cf. séances sur les carbonyles)

$E1_{CB}$: un mécanisme avec passage par la base conjuguée

Il s'agit d'un mécanisme *dissociatif* avec passage par un carbanion. Il s'observe essentiellement lorsqu'on est en présence d'un mauvais nucléofuge (hydroxyde, amine), en α d'une double liaison $C=O$:



Substitutions nucléophiles et éliminations par activation de la fonction alcool

1. Nécessité d'une activation

1.1. Rappels : propriétés acido-basiques des alcools et des phénols

1.1.1. Acidité des alcools et des phénols : couple acido-basique alcool/alcoolate

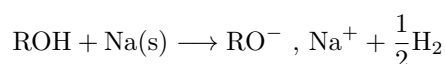
On constate en observant les pK_a des couples alcool/ion alcoolate et phénol/phénolate qu'il existe une différence d'acidité marqué entre alcool et phénol :

couple acide/base	$\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{O}^-$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$	PhOH/PhO^-
pK_a	15,5	15,9	10,0

Table 6.1. pK_a comparé des couples alcools/alcoolates et phénol/phénolate.

Résultat important : utilisation du sodium solide Na(s)

Les alcoolates peuvent également être obtenus par réduction de l'alcool correspondant par le sodium métal, avec formation de dihydrogène suivant l'équation bilan :



1.1.2. Basicité des alcools et des phénols : couple acidobasique alkyloxonium/alcool

On utilise ici le caractère basique de Brønsted conféré à l'alcool par les doublets non liants de l'oxygène ; le couple mis en jeu est le couple alkyloxonium ROH_2^+ / alcool ROH de $pK_a = -2$ environ.

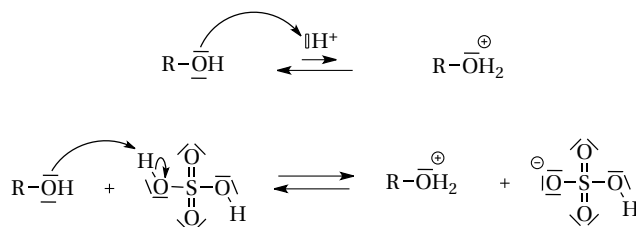


Figure 6.1. Équilibre acidobasique avec ROH en tant que base et obtention d'alkyloxonium en milieu acide sulfurique.

L'alkyloxonium est donc un acide fort dans l'eau et l'alcool une base indifférente : l'équilibre est très déplacé en faveur de l'alcool. En milieu acide aqueux, les quantités d'alkyloxonium formées seront faibles mais peuvent suffire à réaliser l'activation électrophile de la fonction alcool. Si l'on veut obtenir des quantités notables d'alkyloxonium en solution, on opère dans l'acide sulfurique concentré ($pK_a(\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HSO}_4^-) = -2$).

1.2. Nécessité de l'activation nucléophile

Dans certains cas, la nucléophilie du groupe OH, due à la présence de doublets non liants sur l'oxygène, est suffisante pour réaliser la transformation souhaitée ; c'est le cas de la réaction d'acétalisation qui sera étudiée dans le dernier chapitre. Elle consiste en l'addition équilibrée de deux molécules d'alcools sur un dérivé carbonyle en milieu acide.

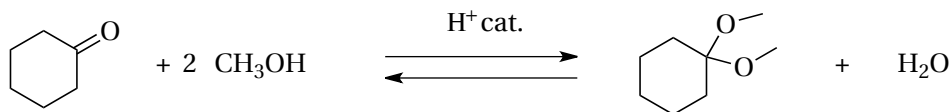


Figure 6.2. Alcool en tant que nucléophile dans la réaction d'acétalisation.

Dans la plupart des cas cependant, l'alcool non chargé constitue un piètre nucléophile incapable par exemple de réaliser une substitution nucléophile efficace sur un dérivé halogéné. Il n'en va pas de même pour sa base conjuguée, l'ion alcoolate RO^- , qui étant chargé, constitue un bien meilleur nucléophile. L'exemple ci-dessous montre que la substitution nucléophile du méthanolate sur l'iodure de méthyle est plus d'un million de fois plus rapide que celle du méthanol.

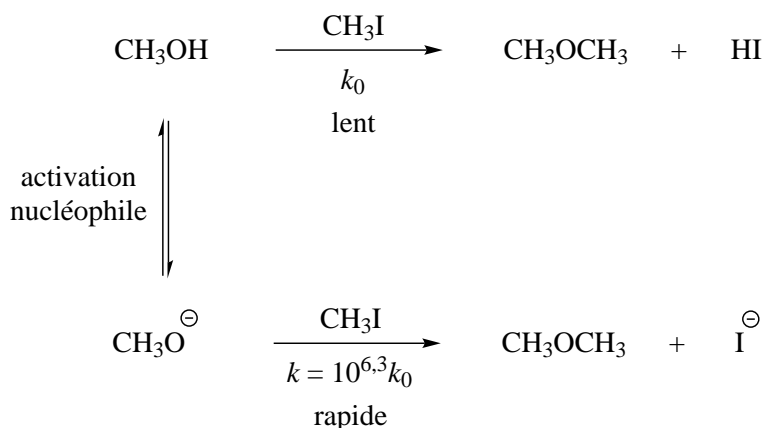


Figure 6.3. Réactivité comparée du méthanol et du méthanolate dans la réaction de substitution nucléophile sur l'iodure de méthyle.

Ainsi la transformation d'un alcool en alcoolate constitue une activation nucléophile très efficace et met en jeu les propriétés des alcools et des phénols en tant qu'acides.

1.3. Nécessité de l'activation électrophile

Le carbone porteur du groupe hydroxyle constitue un site électrophile du fait de la différence d'électronégativité avec l'oxygène. On constate néanmoins expérimentalement que :

Résultat

La rupture directe de la liaison C–O d'un alcool sans activation électrophile est difficile.

Pour rationaliser ce résultat, rappelons un résultat ?? du chapitre précédent⁵ : « un groupe partant sera d'autant meilleur nucléofuge que celui-ci constitue une base faible. ». La rupture hétérolytique de la liaison C–O de l'alcool met en jeu le groupe partant hydroxyle OH et conduirait formellement à un carbocation et au piètre nucléofuge OH^- qui est une base forte. Ceci est donc défavorable.

- Rupture hétérolytique de liaison C–O défavorisée sans activation électrophile (HO^- mauvais nucléofuge) :

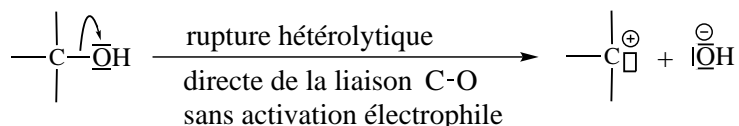


Figure 6.4. Rupture hétérolytique non favorisée de la liaison C–O de l'alcool et possibilités d'activation électrophile.

- Activation électrophile de l'alcool par protonation sous forme d'alkyloxonium :

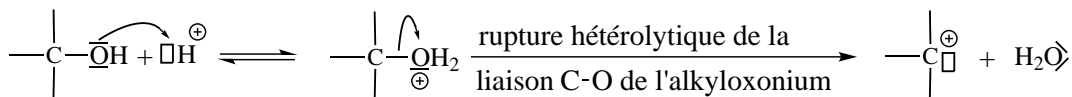


Figure 6.5. Rupture hétérolytique non favorisée de la liaison C–O de l'alcool et possibilités d'activation électrophile.

- Activation électrophile de l'alcool par interconversion de groupement fonctionnel (IGF) en bon nucléofuge Y :

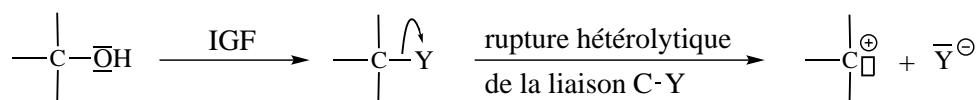


Figure 6.6. Rupture hétérolytique non favorisée de la liaison C—O de l'alcool et possibilités d'activation électrophile.

Une étape d'activation électrophile est donc nécessaire ; 2 possibilités sont offertes :

- Utiliser les propriétés basiques de Brønsted de l'alcool en générant en milieu acide un ion alkyloxonium ROH_2^+ , le groupe partant est alors OH_2^+ et conduit à H_2O , meilleur nucléofuge et base plus faible que OH^- .
- Transformer le groupe hydroxyle en un bon groupe partant Y (Y = halogène, sulfonate...) par interconversion de groupe fonctionnel et ainsi faciliter la rupture de la liaison C—Y.

Remarque

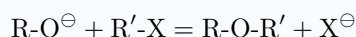
La rupture hétérolytique de la liaison C—O n'est pas favorisée dans le cas des phénols car cela conduirait à un carbocation phényle Ph^+ très haut en énergie.

2. Activation nucléophile : synthèse de Williamson

2.1. Bilan

Bilan de la synthèse de Williamson

La synthèse de Williamson permet la synthèse d'éthers-oxydes par substitution nucléophile d'un alcoolate ou d'un phénolate sur un dérivé halogéné ($\text{R}, \text{R}' = \text{Alk}, \text{Ar}$; $\text{R}' = \text{Alk}$ et $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) :



2.2. Conditions opératoires et mécanisme

Les alcoolates sont des bases fortes, et peuvent donc aussi réagir en tant que telles, c'est-à-dire provoquer la β -élimination de l'halogénoalcane. La réaction d'élimination étant favorisée avec des halogénoalcanes secondaires et surtout tertiaires, cette méthode de WILLIAMSON se limite aux *halogénoalcanes primaires* et peu encombrés. Les halogénoalcanes benzyliques de type XCH_2Ph sont couramment utilisés de même que l'iodométhane CH_3I comme agent de méthylation. Le choix d'un dérivé halogéné primaire influe directement sur le mécanisme de la substitution qui est une $\text{S}_{\text{N}}2$.

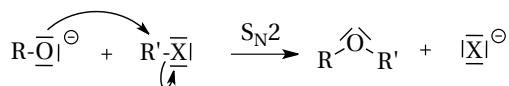


Figure 6.7. Mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$ mis en jeu dans l'étherification de Williamson.

Le solvant choisi peut être l'alcool conjugué de l'alcoolate ou un solvant polaire aprotique (DMF, DMSO ...) favorisant la $\text{S}_{\text{N}}2$. Les alcools et les phénols sont préalablement activés par déprotonation sous forme d'alcoolates ou de phénolates.

Résultat : comparaison de la nucléophilie des alcoolates

La nucléophilie des alcoolates diminue avec la classe de l'alcool puisque l'encombrement stérique du nucléophile augmente : $\text{R}^{\text{I}}\text{O}^- > \text{R}^{\text{II}}\text{O}^- > \text{R}^{\text{III}}\text{O}^-$ avec le symbole « > » signifiant « plus nucléophile que ».

Exemple

Le 4-méthylphénol est préalablement déprotoné par la soude en 4-méthylphénolate, ensuite engagé dans une étherification de Williamson avec l'iodométhane pour conduire à l'éther méthylque correspondant, constituant (à 20%, avec les benzoates de méthyle 34% et de benzyle 20%) de l'huile essentielle d'Ylang Ylang, un arbre d'Asie du Sud-Est.

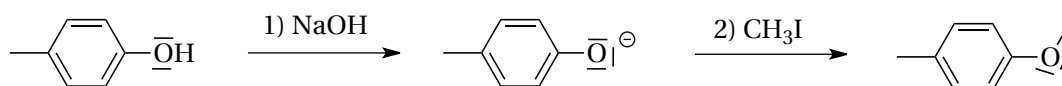


Figure 6.8. Exemple d'étherification de Williamson.

2.3. Intérêts synthétiques des étheroxydes

Ce sont :

- ▶ des *groupes protecteurs des alcools* (cf. chapitre 20) ;
- ▶ des *solvants* très utilisés (en particulier le diéthyléther, dit « éther » dans le langage courant ; et le tétrahydrofurane (THF)) ;
- ▶ des *intermédiaires de synthèse* dans le cas des éthers cycliques à trois chaînons (époxydes).

3. Activation électrophile des alcools : déshydratations

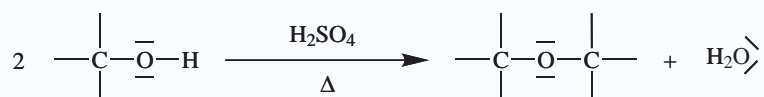
Le principe général que l'on va voir dans ce chapitre est que le groupe $-OH$ est un mauvais nucléofuge car trop basique. Il va donc falloir le transformer en un meilleur nucléofuge, en profitant de la propriété de l'oxygène de porter un doublet libre : on va former préalablement des groupes du type $-OH_2^+$, *paratoluènesulfonate*, ...

3.1. Déshydratation intermoléculaire des alcools par S_N

3.1.1. Bilan

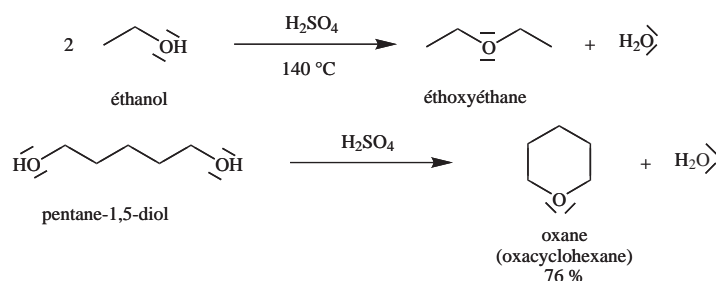
Elle se fait en présence d'*acide sulfurique non concentré*, et à une température plus faible que pour la déshydratation intramoléculaire que nous verrons plus tard.

Bilan de la déshydratation intermoléculaire



En présence de deux alcools différents $R-OH$ et $R'-OH$, on obtiendra un mélange de trois étheroxydes, ce qui explique que cette réaction est peu utilisée en synthèse (on préfère WILLIAMSON). C'est plutôt une réaction parasite de la déshydratation intramoléculaire. Elle a cependant un intérêt dans l'industrie : la préparation du THF, solvant d'utilisation courante, à partir du butane-1,4-diol.

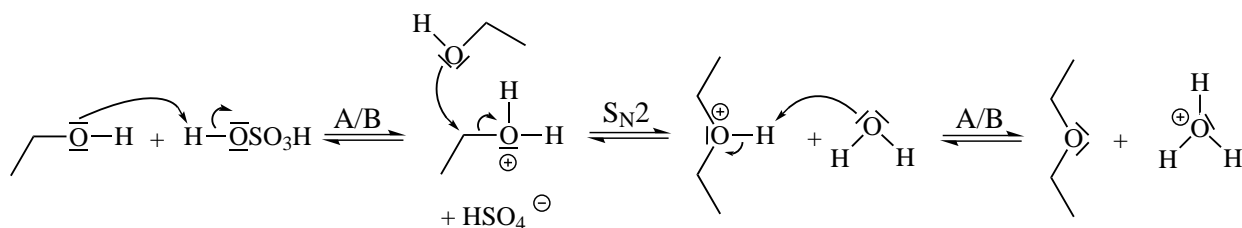
Exemples



3.1.2. Mécanismes

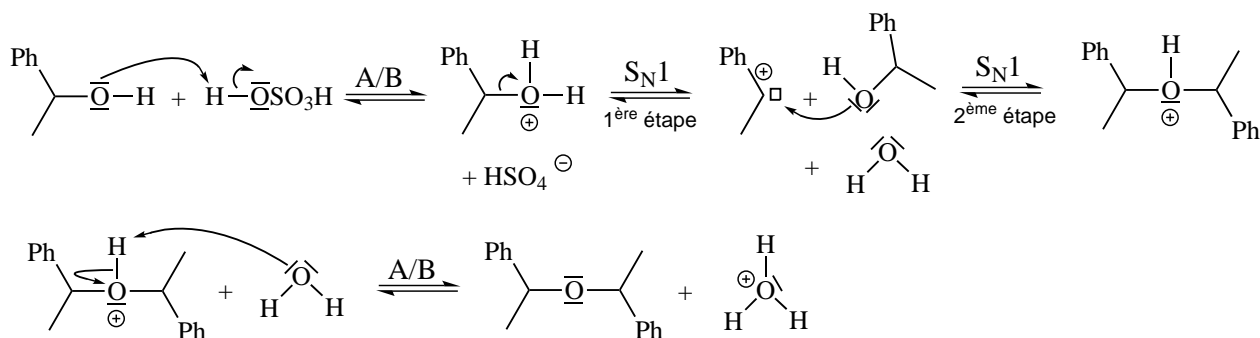
Les alcools *primaires* réagissent suivant un mécanisme S_N2 :

Mécanisme pour les alcools primaires : S_N2



Les alcools *secondaires*, ou pouvant conduire à un carbocation stabilisé, réagissent suivant un mécanisme S_N1 :

Mécanisme pour les alcools secondaires : S_N1



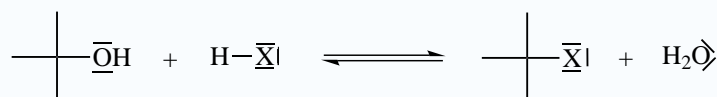
Les alcools *tertiaires* réagissent peu, à cause du fort encombrement stérique. On peut cependant obtenir un étheroxyde mixte d'alcool tertiaire.

3.2. Formation d'un halogénoalcane à partir d'un alcool

3.2.1. À partir d'un halogénure d'hydrogène (hydracide)

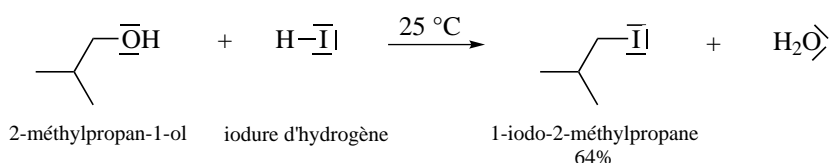
L'action d'un hydracide d'halogène HX (en pratique HCl ou HBr) sur un alcool conduit par substitution à la formation d'un dérivé halogéné selon le bilan ci-dessous :

Bilan de l'obtention d'un halogénoalcane à partir d'alcool à l'aide de HX



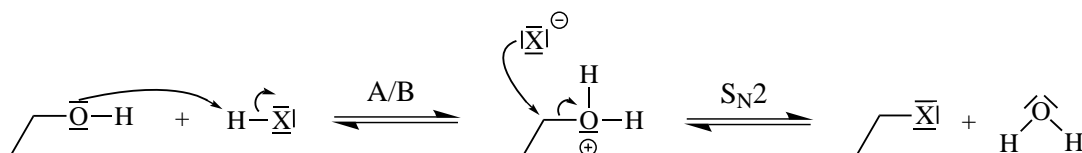
On remarque que c'est la réaction inverse de l'hydrolyse d'un halogénoalcane, vue dans le cours sur les halogénoalcanes. C'est donc une réaction *équilibrée*. On favorise la formation de l'halogénoalcane par utilisation d'un excès d'halogénure d'hydrogène (milieu acide concentré). On favorise la formation de l'alcool par un excès d'eau en milieu basique.

Exemple

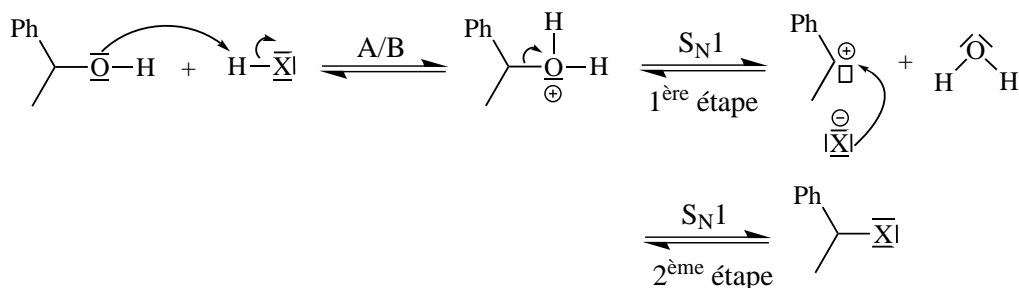


Mécanismes de S_N sur l'alkyloxonium :

- ▶ Avec un alcool *primaire* on a une S_N2 :



- Avec un alcool *tertiaire*, ou pouvant conduire à un carbocation stabilisé, on a une S_N1 :



3.2.2. À partir des agents halogénants

Ces agents sont :

- SOCl_2 : chlorure de thionyle ;
- PCl_3 , PBr_3 : trichlorure de phosphore et tribromure de phosphore ;
- PCl_5 : pentachlorure de phosphore.

Les mécanismes (hors programme) ont bien sûr une étape de rupture de la liaison C – O, et donc, toujours sur le même principe, ils servent à créer une espèce intermédiaire avec un meilleur nucléofuge que –OH. Les bilans sont à connaître :

Bilan : agents halogénants

- $\text{ROH} + \text{SOCl}_2 = \text{RCl} + \text{SO}_2 + \text{HCl}$
- $3 \text{ROH} + \text{PCl}_3 = 3 \text{RCl} + \text{P(OH)}_3$
- $\text{ROH} + \text{PCl}_5 = \text{RCl} + \text{POCl}_3 + \text{HCl}$

3.3. Déshydratation intramoléculaire des alcools par β -élimination

3.3.1. Bilan

On appelle *déshydratation intramoléculaire d'un alcool* la réaction de β -élimination conduisant à un alcène et à une molécule d'eau.

Bilan de la réaction de déshydratation intramoléculaire d'un alcool

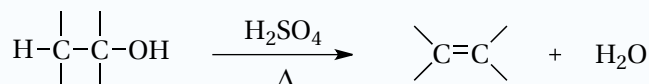


Figure 6.9. Bilan de la réaction de déshydratation intramoléculaire d'un alcool.

Les conditions opératoires nécessaires pour observer cette réaction sont :

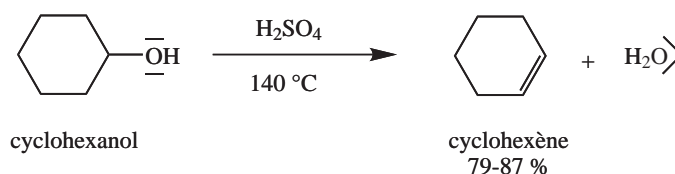
- l'utilisation d'un acide fort comme H_2SO_4 ;
- le chauffage du milieu réactionnel ;
- l'utilisation privilégiée d'*alcool tertiaire* comme substrat.

Remarque

C'est une β -élimination en milieu acide (alors qu'avec les halogénoalcane, elle se fait en milieu basique). L'acide sert ici de catalyseur, alors que la base pour les réactions avec les halogénoalcane est consommée de manière stœchiométrique.

L'inverse de cette réaction est la réaction d'hydratation des alcènes et sera revue dans le chapitre 19??.

Exemple

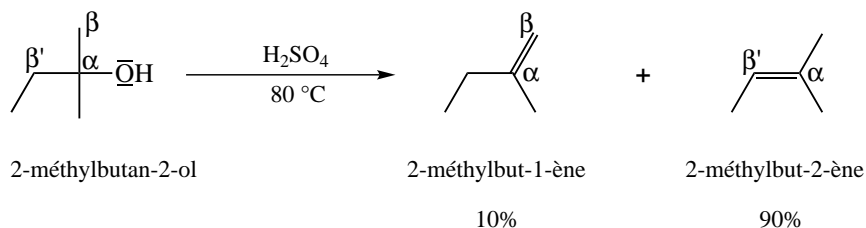


3.3.2. Régiosélectivité : règle de SAYTSEV

Résultat : règle de Saytsev

De la même manière qu'en partant des halogénoalcane, on obtient l'alcène le plus stable.

Examples



Les deux alcènes (2-méthylbut-1-ène et 2-méthylbut-2-ène) sont obtenus en proportions relatives (1/9).

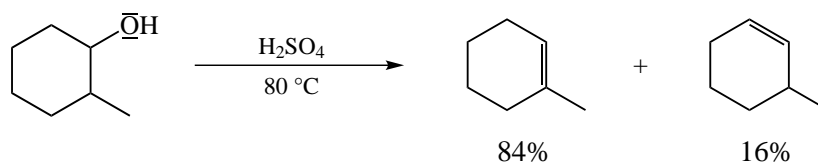


Figure 6.10. Régiosélectivité de la déshydratation du 2-méthylcyclohexanol.

La déshydratation du 2-méthylcyclohexanol en milieu acide sulfurique concentré et à chaud conduit à 84% de 1-méthylcyclohexène et à 16% de 3-méthylcyclohexène.

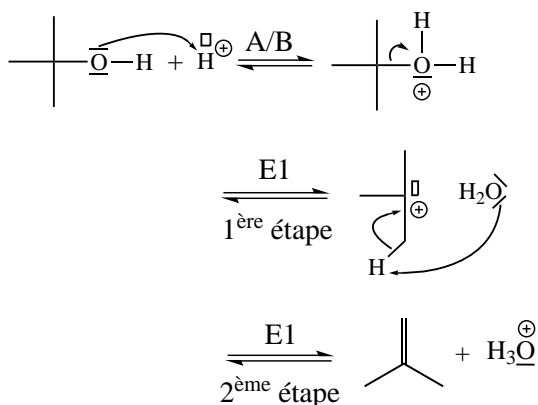
3.3.3. Stéréosélectivité

Généralement, lorsque la déshydratation intramoléculaire d'un alcool peut donner deux dérivés éthyléniques diastéréoisomères, le produit *majoritaire* est le produit de *configuration le plus stable*, c'est-à-dire celui pour lequel les groupes les plus gros sont en position trans. On a donc *diastéréosélectivité*.

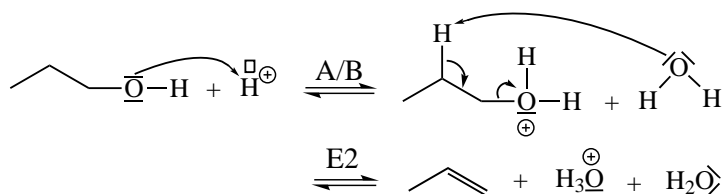
3.3.4. Mécanismes

Dans tous les cas, l'acide permet de protoner l'alcool : une molécule d'eau est un meilleur groupe partant qu'un ion hydroxyde.

Pour les alcools *tertiaires* et secondaires, ou pouvant conduire à un carbocation stabilisé, on a un mécanisme E1 sur l'alkyloxonium, car on peut former un carbocation assez stable.



Pour les alcools *primaires*, on a un mécanisme E2 sur l'alkyloxonium, car le carbocation qu'on pourrait former n'est pas assez stable pour apparaître de manière significative :



3.4. Comparaison des deux déshydratations d'alcools (intra/inter)

D'après ce qui précède :

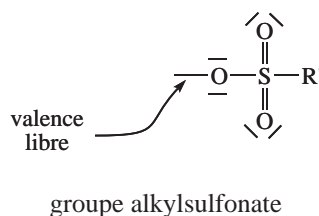
- ▶ Une élévation de température favorise la formation du dérivé éthylénique (β -élimination) face à la formation de l'étheroxyde (substitution nucléophile) : c'est comme pour les halogénoalcanes.
- ▶ Une forte concentration en acide favorise la formation du dérivé éthylénique face à la formation de l'étheroxyde.
- ▶ Influence de la classe :

	alcool primaire	alcool secondaire	alcool tertiaire
formation d'étheroxyde (S_N)	<i>assez facile</i>	assez difficile	<i>ne se fait pas</i>
formation d'un dérivé éthylénique (E)	<i>assez difficile</i>	assez facile	<i>très facile</i>

3.5. Interconversion de groupement fonctionnel (IGF) : utilisation des groupements alkylsulfonates

3.5.1. Présentation

Nous avons vu qu'à chaque fois qu'il fallait que le carbone porteur du groupe hydroxyle devait subir une substitution nucléophile, il fallait transformer le groupe $-OH$ en groupe $-OH_2^+$, car HO^- est un moins bon groupe partant que H_2O .



Il est possible de transformer le groupe hydroxyle en un meilleur groupe partant : un groupement *alkylsulfonate* (ou ester sulfonique), *les plus utilisés en synthèse*. La formule générale d'un ester sulfonique est donnée ci-dessous et comprend un soufre hexavalent lié par deux liaisons doubles à des oxygènes, par une liaison simple à un groupement R' alkyle ou aryle et enfin au résidu OR correspondant à l'alcool ROH que l'on cherche à activer. Le parallèle avec les esters carbonés de formule $RCOOR'$ sera souligné en seconde année.

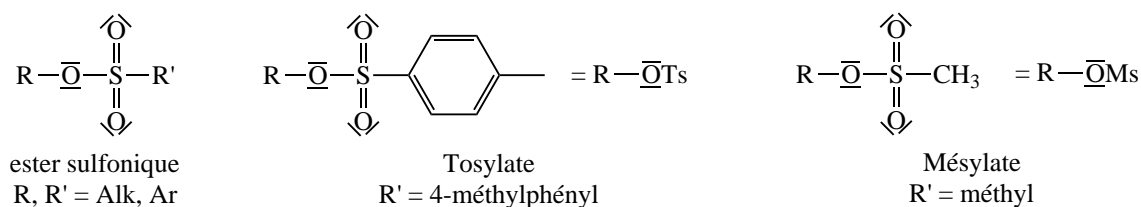


Figure 6.11. Formule générale d'un ester sulfonique ; exemples des tosylates et des mésylates.

Définition : tosylate et mésylate

Dans le cas où R' correspond au 4-méthylphényl, le groupement SO_2R' est dit *tosyle* et noté « Ts » et le groupement $OSO_2R' = \text{« OTs »}$ est dit *tosylate*.

Dans le cas où R' correspond au groupement méthyle, le groupement SO_2Me est dit *mésyle* et noté « Ms » et le groupement $OSO_2CH_3 = \text{« OMs »}$ est dit *mésylate*. Les esters sulfoniques tosylates et mésylates sont les plus utilisés en synthèse.

3.5.2. Principe de l'activation

Résultat : stabilité des groupements sulfonates

Les groupements sulfonates de formule générale RSO_3^- sont de bons nucléofuges car ils sont très stabilisés par mésomérie, la charge négative se répartissant sur les trois atomes d'oxygène. Il en résulte également que les sulfonates sont de mauvais nucléophiles.

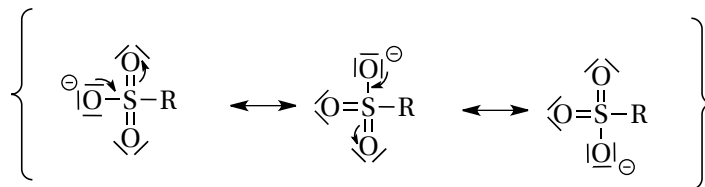
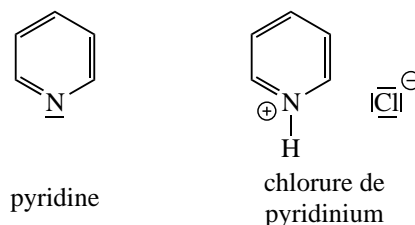


Figure 6.12. Stabilisation du groupement sulfonate par mésomérie.

3.5.3. Formation du sulfonate d'alkyle

Dans une première étape, on va synthétiser le sulfonate d'alkyle à partir de l'alcool à activer et de chlorure de sulfonyle de formule $R'SO_2Cl$ en présence de base non nucléophile (pyridine C_5H_5N ou triéthylamine NEt_3 dont le rôle est de piéger le chlorure d'hydrogène produit par la réaction). Le bilan s'écrit :



Bilan formel de la formation de l'ester sulfonique

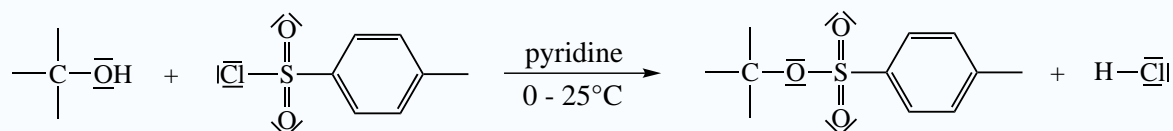


Figure 6.13. Synthèse des esters sulfoniques.

Seul le mécanisme de formation du tosylate est au programme, il s'agit d'une séquence A_N/E : la formation d'un tosylate débute par l'addition nucléophile de l'alcool sur le soufre du chlorure de tosylyle : un intermédiaire du soufre pentavalent apparaît et élimine un anion chlorure bon nucléofuge. La base employée (généralement la pyridine de $pK_a = 5,2$) déprotonne le sulfoxonium pour conduire au tosylate.

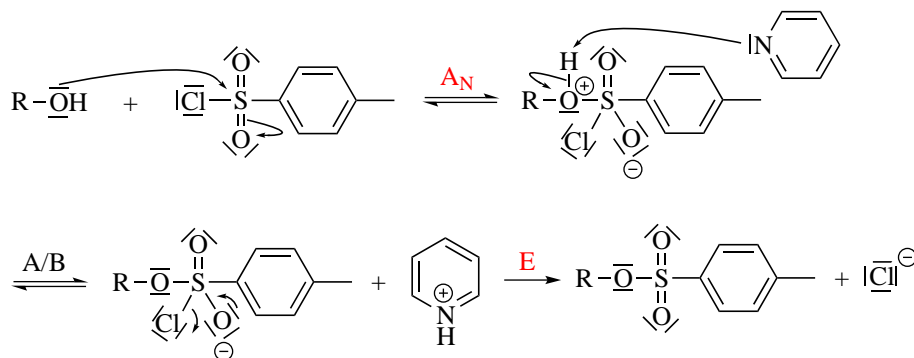
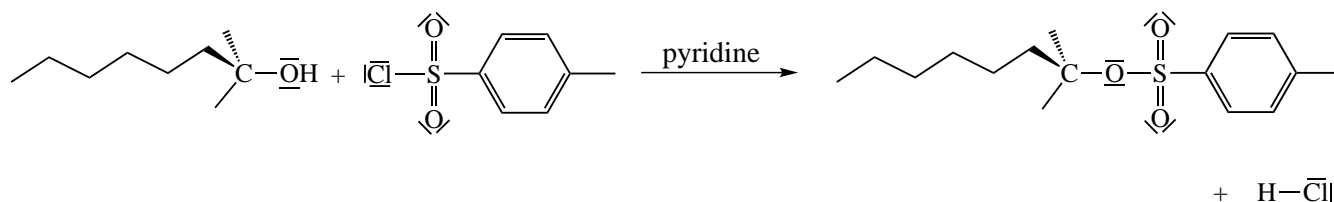


Figure 6.14. Mécanisme de formation d'un tosylate.

Le mécanisme de formation d'un mésylate est différent de celui d'un tosylate.

Remarque

On constate par ce mécanisme, qu'en aucun cas on ne touche à la liaison C-O de l'alcool : la configuration du carbone fonctionnel de l'alcool n'est donc pas affectée par la réaction :

Figure 6.15. $(S)-(+)$ -octan-2-ol, $[\alpha]_D^{25} = +9,9$ et $(S)-(+)$ -1-méthylheptylparatoluènesulfonate, $[\alpha]_D^{25} = +7,9$

3.5.4. Réactions des alkylparatoluènesulfonates

Une fois le groupe partant introduit sur la fonction alcool, la molécule subit tout type de substitutions nucléophiles ou d'éliminations (suivant les conditions opératoires), libérant le groupe *paratoluènesulfonate*.

Réactions de substitution nucléophile

Bilan global des S_N avec utilisation des sulfonates



Le mécanisme sera S_N1 ou S_N2 suivant la classe de l'alcool de départ, et de sa capacité à former plus ou moins facilement des carbocations.

Exemples

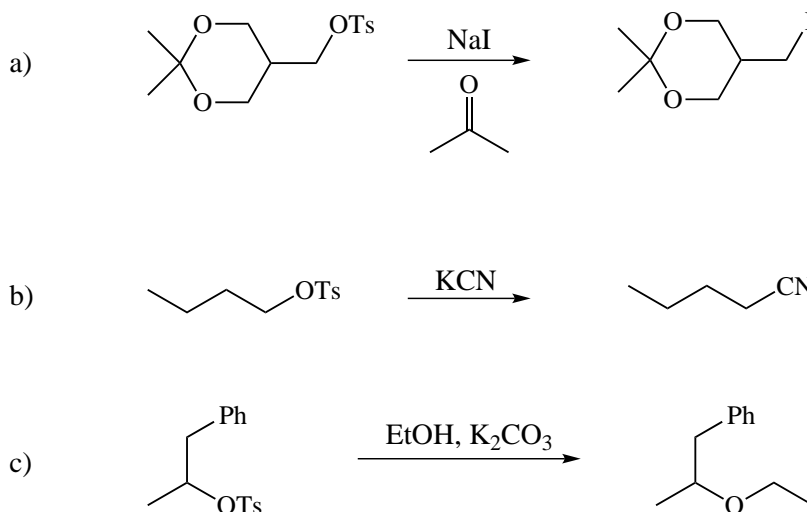


Figure 6.16. Réactions de substitutions nucléophiles à partir de tosylates.

- en a), le tosylate est transformé en dérivé iodé par substitution avec l'ion iodure dans l'acétone.
- en b), la substitution nucléophile avec l'anion cyanure permet la formation d'une liaison C–C et l'allongement d'un carbone du squelette carboné.
- en c), un éther est synthétisé par substitution nucléophile du tosylate par l'éthanolate dans une réaction analogue à l'éthérisation de Williamson. Le mécanisme de ces réactions est bimoléculaire de type S_N2 .

Réactions d'élimination Un exemple est donné ci-dessous : l'alcool primaire est converti *in situ* en tosylate qui est β -éliminé pour conduire à l'alcène exocyclique. La pyridine joue ici trois rôles : celui de solvant, celui de base piégeant HCl lors de la formation du tosylate et enfin celui de base dans l'élimination E2 conduisant à l'alcène.

Exemple

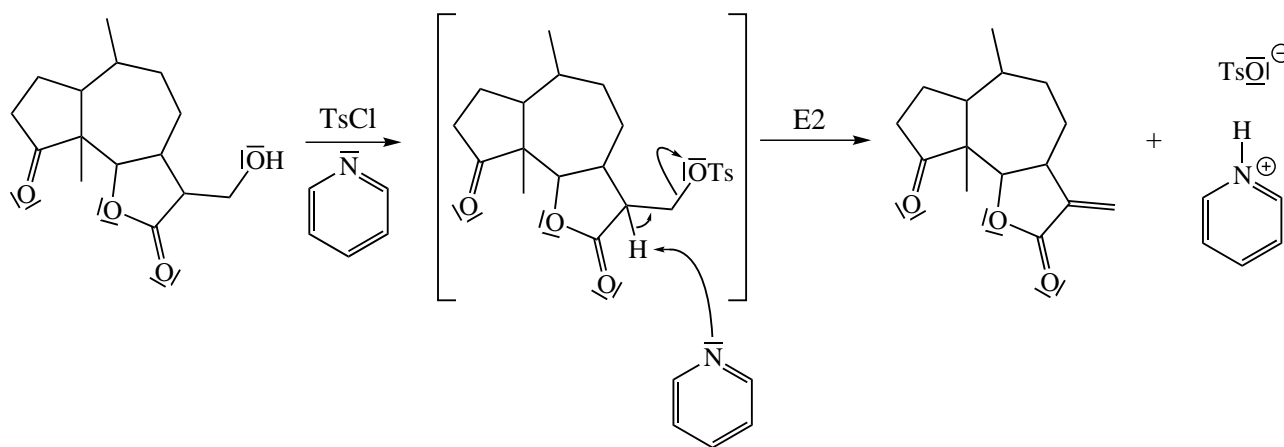


Figure 6.17. Réaction d'élimination sur un tosylate.

Synthèse d'époxydes à partir de diols *via* un ester sulfonique

Résultat : régiosélectivité de la formation des alkylsulfonates

La facilité de formation d'un ester sulfonique, mésylate ou tosylate surtout, dépend de la *classe de l'alcool* : ils sont *plus facilement formés à partir d'alcools primaires que secondaires*. La formation de mésylates à partir d'alcools tertiaires est, quant à elle, délicate et celle de tosylates souvent impossible. La réaction est sensible à l'encombrement stérique autour du soufre, particulièrement important dans l'intermédiaire pentacoordiné intervenant dans la formation du tosylate (Figure ??).

Il en résulte une *régiosélectivité de la sulfonation sur des diols présentant des alcools de classe différente*. Cette régiosélectivité peut-être mise à profit pour synthétiser des époxydes comme le montre l'exemple ci-dessous : ...

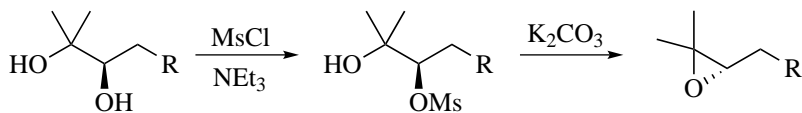


Figure 6.18. Synthèse d'un époxyde à partir d'un diol via un mésylate.

Le diol de départ présente un alcool secondaire et un alcool tertiaire, R désignant une chaîne carbonée n'intervenant pas dans la réaction. La formation du mésylate se fait régiosélectivement sur l'alcool secondaire. Le traitement par K₂CO₃ conduit à la formation d'un époxyde. Le mécanisme de cette étape est explicité ci-dessous :

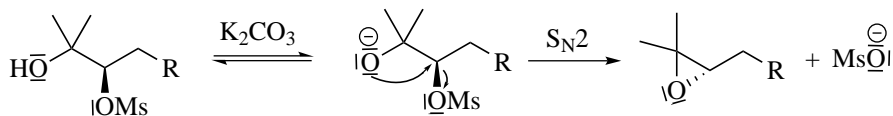


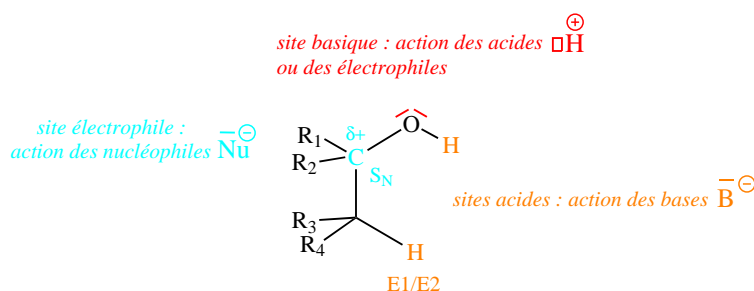
Figure 6.19. Mécanisme de l'époxydation.

L'alcoolate est formé de façon équilibrée puis une réaction de type S_N2 intramoléculaire conduit à l'époxyde avec départ du groupement mésylate.

Remarquons que la réaction procède avec une stéréospécificité anti comme dans une S_N2 : le diol est obtenu avec inversion de configuration relative par rapport au mésylate. Ainsi en partant d'un diol optiquement actif, on obtient un époxyde optiquement actif. Cette réaction est d'un grand intérêt en synthèse de part l'importance des époxydes comme synthons chiraux.

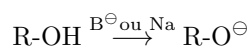
Réactions d'élimination sur le carbone saturé

Réactivité de la fonction alcool

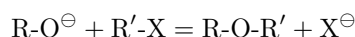


Activation nucléophile de la fonction alcool

- Elle est réalisée en transformant l'alcool en ion alcoolate par déprotonation à l'aide d'une base forte ou d'un métal réducteur :

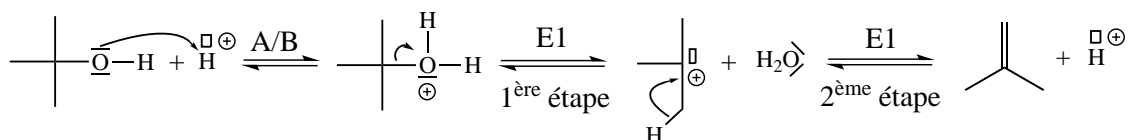


- ▶ Les phénols sont plus acides et peuvent être déprotonés par des bases faibles (K_2CO_3).
- ▶ Les alcoolates et les phénolates peuvent être alkylés par substitution nucléophile sur un dérivé halogéné pour conduire à un éther-oxyde (synthèse de Williamson) :



Activation électrophile de la fonction alcool

- ▶ Elle peut être réalisée par protonation de la fonction alcool en milieu acide ou par conversion de la fonction alcool en bon groupe partant (halogènes).
- ▶ La déshydratation intramoléculaire des alcools tertiaires procède par un mécanisme E1 et conduit régiosélectivement et stéréosélectivement à des alcènes (règle de Saytsev).



- Les alcools peuvent également être activés par transformation en esters sulfoniques (tosylates, mésylates) qui sont de bons groupes partants, à même de subir des réactions de substitution nucléophile et d'élimination.

	alcool primaire	alcool secondaire	alcool tertiaire
formation d'étheroxyde (S _N)	<i>assez facile</i>	assez difficile	<i>ne se fait pas</i>
formation d'un dérivé éthylénique (E)	<i>assez difficile</i>	assez facile	<i>très facile</i>

Protection du groupement alcool sous forme d'éther ben-

La réactivité de la fonction alcool, si elle n'est pas souhaitée, peut être problématique dans une synthèse multistade, ce qui requiert des méthodes de protection et de la fonction alcool (par exemple sous forme d'éther benzyliques, la déprotection se faisant par hydrogénation catalytique).



Acido-basicité généralisée Oxydoréduction en chimie organique

Acido-basicité généralisée

Oxydoréduction en chimie organique

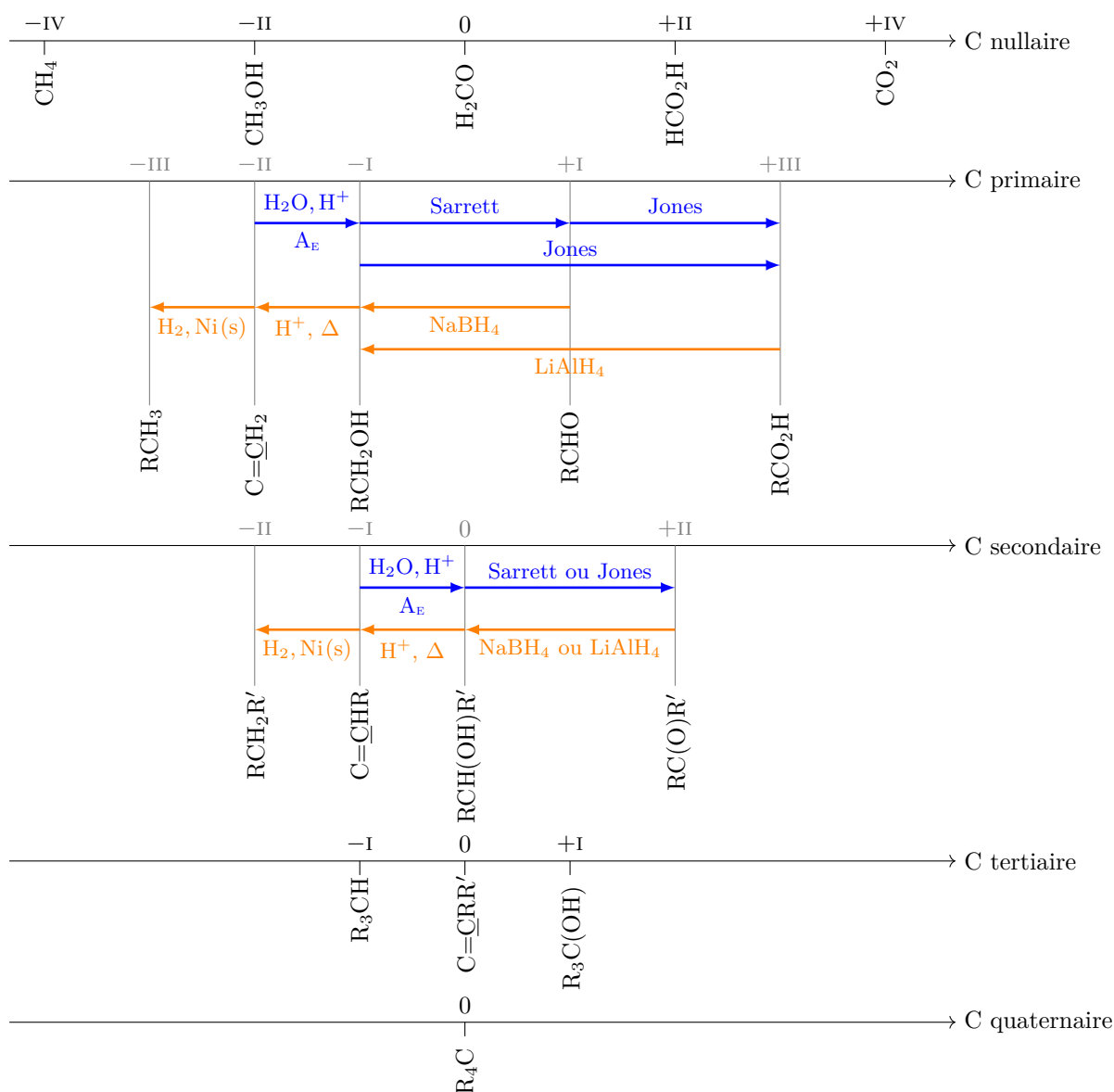
Des solvants de propriétés différentes

Classement des solvants

- Espèces protiques polaires : l'eau H_2O , l'acide éthanoïque CH_3COOH , l'éthanol $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$,...
- Espèces aprotiques polaires : l'acétone CH_3COCH_3 , l'acétate d'éthyle $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$, l'éther $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5$, le DMSO CH_3SOCH_3 , le dichlorométhane CH_2Cl_2 ,...
- Espèces aprotiques apolaires : le benzène C_6H_6 , le cyclohexane C_6H_{12} , le tétrachlorométhane CCl_4 ,...

Chaîne d'oxydation de l'atome de carbone

Différents degrés d'oxydation du carbone :

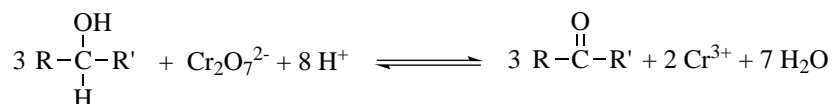


Oxydation des alcools en dérivés carbonylés

- Oxydation des alcools par le réactif de réactif de Jones :

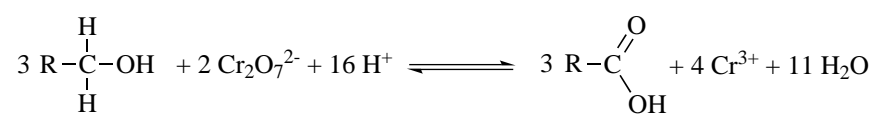
Bilan de l'oxydation par le chrome $\text{Cr}(+\text{VI})$:

Le réactif de Jones ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, H_2SO_4) permet d'obtenir des cétones à partir d'alcools secondaires :



...

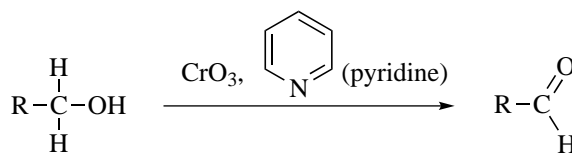
À partir d'alcools primaires, la formation d'acides carboxyliques est observée :



- Oxydation des alcools primaires en aldéhyde par le réactif de Sarrett :

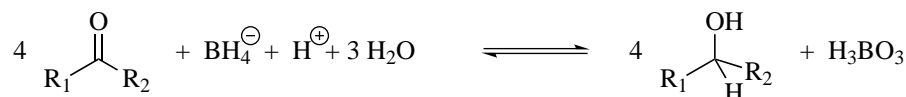
« Bilan » de l'oxydation par le chrome Cr(+VI) :

Le réactif de Sarrett (CrO₃ dans la pyridine) permet une oxydation chimiosélective en aldéhydes à partir d'alcools primaires :



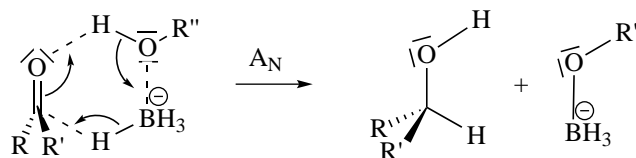
► **Réduction des composés carbonylés : obtention d'alcools**

Bilan de la réduction par le borohydrure de sodium :



Mécanisme de la réduction par le borohydrure de so-

Ce mécanisme dit « à 6 centres » est concerté en milieu protique (éthanol) :

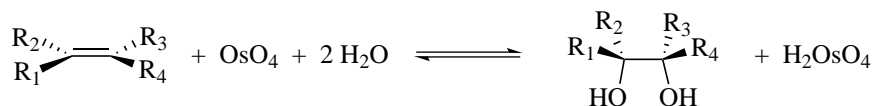


L'approche du tétrahydroborate peut se faire de manière équiprobable sur les deux faces du carbonyle plan : en général, la réaction n'est pas stéréosélective.

► **Oxydation des alcènes**

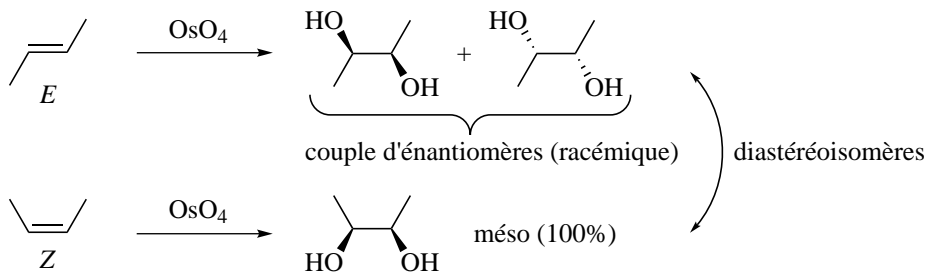
- Synthèse de 1,2-diols *syn*

Bilan de la *syn*-dihydroxylation par l'osmium Os(+VIII) :



On peut également utiliser du permanganate de potassium KMnO₄ (Mn +VII) dilué, à froid.

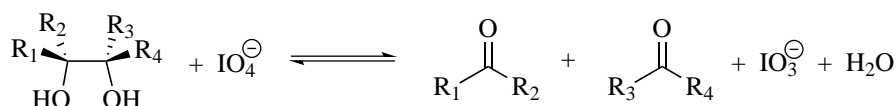
La dihydroxylation peut être diastéréospécifique-*syn* :



- Clivage oxydant des 1,2-diols

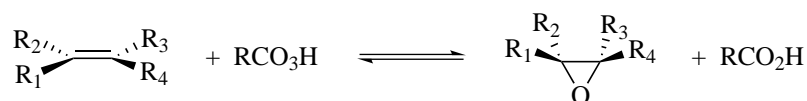
Cette réaction de dihydroxylation est très souvent suivie d'un clivage oxydant par l'ion periodate (ou l'acide periodique HIO₄). On parle alors de réaction de *Lemieux-Johnson*.

Bilan de la coupure oxydante par l'anion periodate :

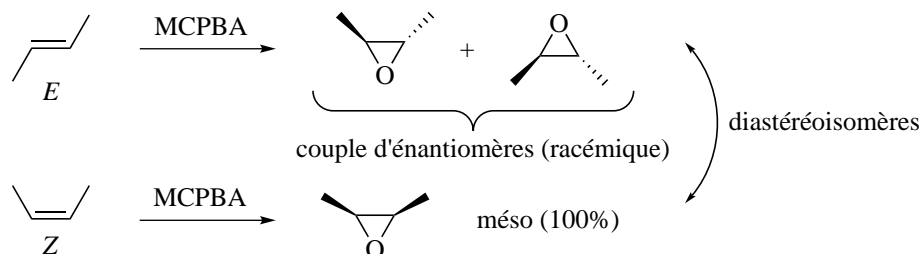


- *Époxydation des alcènes par les peracides*
 - Synthèse de l'époxyde

Bilan de l'époxydation par un peracide :

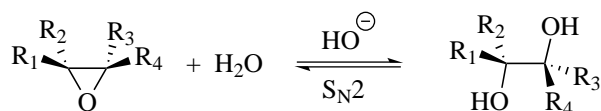


L'époxydation peut être diastéréospécifique-*syn* :

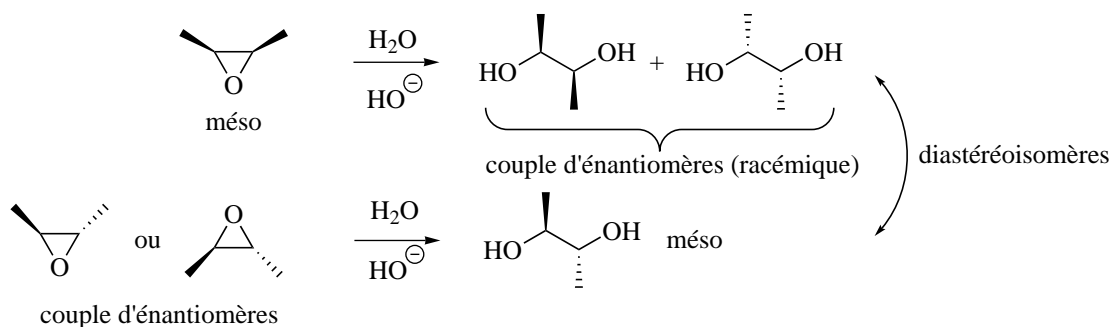


- Intérêt de l'époxyde : obtention de 1,2-diols *anti*

Bilan de l'hydrolyse de l'époxyde en milieu basique :

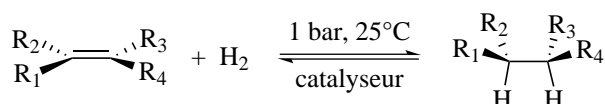


L'hydrolyse peut être diastéréospécifique-*anti* :



- *Réduction des alcènes : obtention d'alcanes*

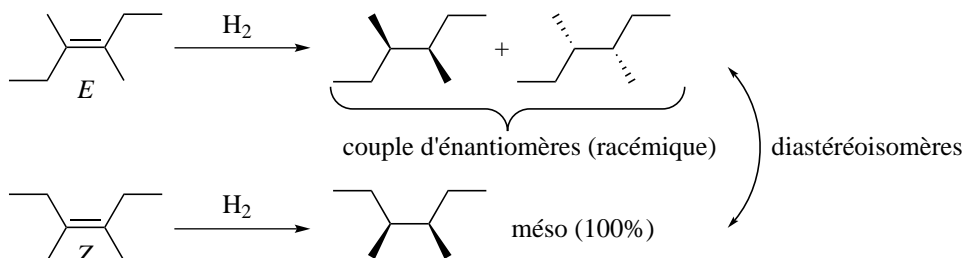
Bilan et caractéristiques de l'hydrogénation :



Cette *syn*-addition *exothermique* est *catalysée* par un métal (solide) en nd^8 (Ni, Pd, Pt). comme le nickel Ni (dit « de Raney »), le palladium sur charbon (Pd/C) ou le platine Pt.

L'hydrogénation peut être diastéréospécifique-*syn* :

...



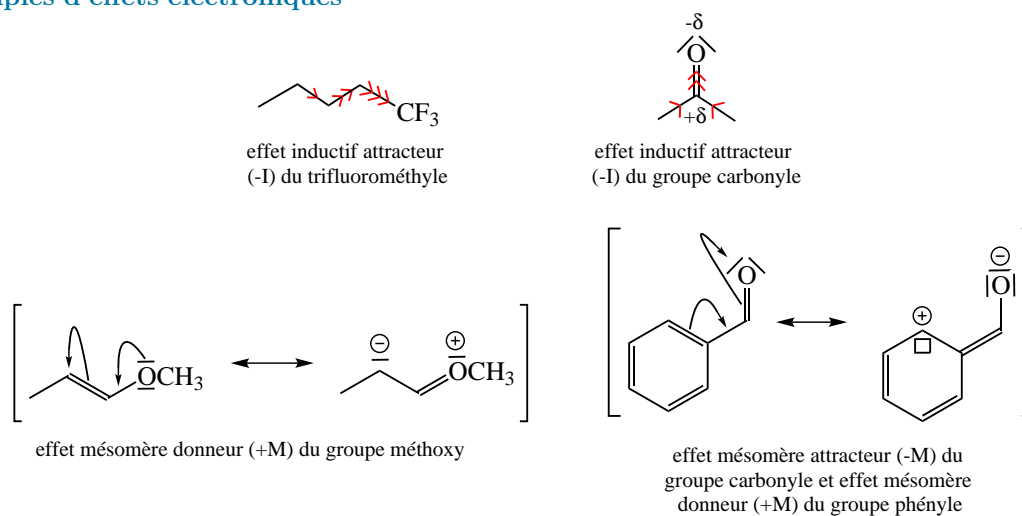
► Effets électroniques

Définition

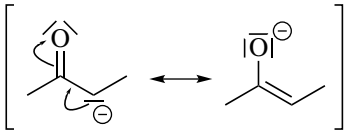
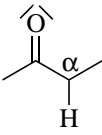
Un substituant A a un *effet électronique* sur la molécule s'il modifie la distribution électronique au sein de la molécule. Il est *donneur*, s'il l'augmente, ou *attracteur* s'il la diminue.

- *Effet inductif* : la distribution électronique est modifiée du fait d'une *différence d'électronégativité*.
- *Effet mésomère* : la distribution électronique est modifiée du fait de l'écriture de *formes mésomères* ayant un poids statistique raisonnable, dans lesquelles A intervient.

Exemples d'effets électroniques



► Échelle de pK_a généralisée

		pK _a			
(anion alkylure)	R ⁻	↑	R-H	(alcane)	≥ 40
(anion amidure)	R-NH ⁻	+	R-NH ₂	(amine)	≈ 33 – 39
(anion acétylure)	R-C≡C ⁻	+	R-C≡C-H	(alcyne « vrai »)	≈ 25
(anion énolate)		+		(H en α du carbonyle)	≈ 25
(anion hydrure dans MH)	H ⁻	+	H ₂	(dihydrogène)	≈ 25
(anion alcoolate)	R-O ⁻	+	R-OH	(alcool)	≈ 15 – 18
(anion hydroxyde)	HO ⁻	+	H ₂ O	(eau)	14
(anion phénolate)	Ar-O ⁻	+	Ar-OH	(phénol)	≈ 10
(amine)	R-NH ₂	+	R-NH ₃ ⁺	(cation ammonium)	≈ 9 – 10
(anion carboxylate)	R-CO ₂ ⁻	+	R-CO ₂ H	(acide carboxylique)	≈ 3 – 4
(eau)	H ₂ O	+	H ₃ O ⁺	(cation hydronium)	0
(alcool)	R-OH	+	R-OH ₂ ⁺	(cation alkyloxonium)	≈ -2
(phénol)	Ar-OH	+	Ar-OH ₂ ⁺	(cation aryloxonium)	≈ -9

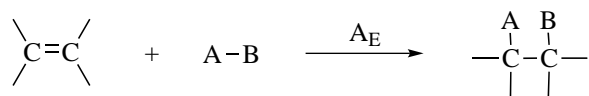
Réactions d'addition électrophile sur la double liaison $C = C$

Réactions d'addition électrophile sur la double liaison C = C

► Généralités

Bilan des A_E

La double liaison est riche en électrons : c'est donc potentiellement un nucléophile.



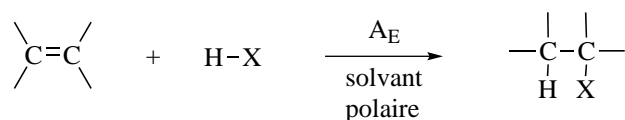
Cette réaction *thermodynamiquement favorable* car *exothermique*.

La nucléophilie est un critère cinétique : tout ce qui enrichit en électrons le système π accélère la réaction.

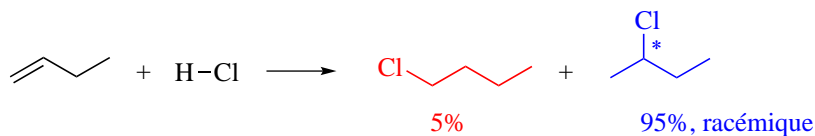
		$=$				
k_{rel}	10^{-4}	1	10^2	6×10^3	$1,3 \times 10^4$	$1,9 \times 10^6$

► Hydrohalogénéation

Bilan de l'hydrohalogénéation

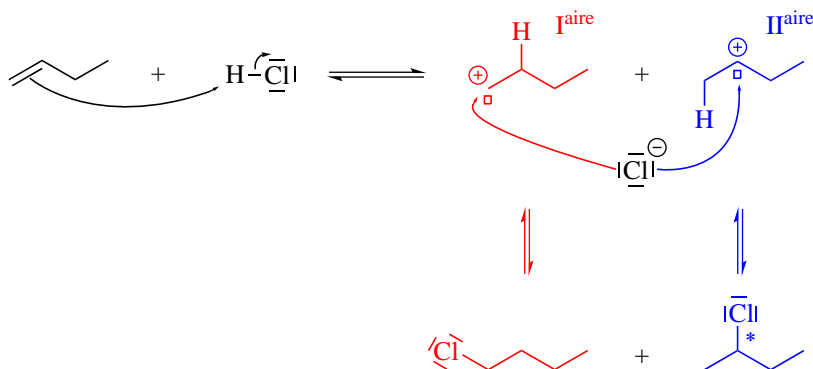


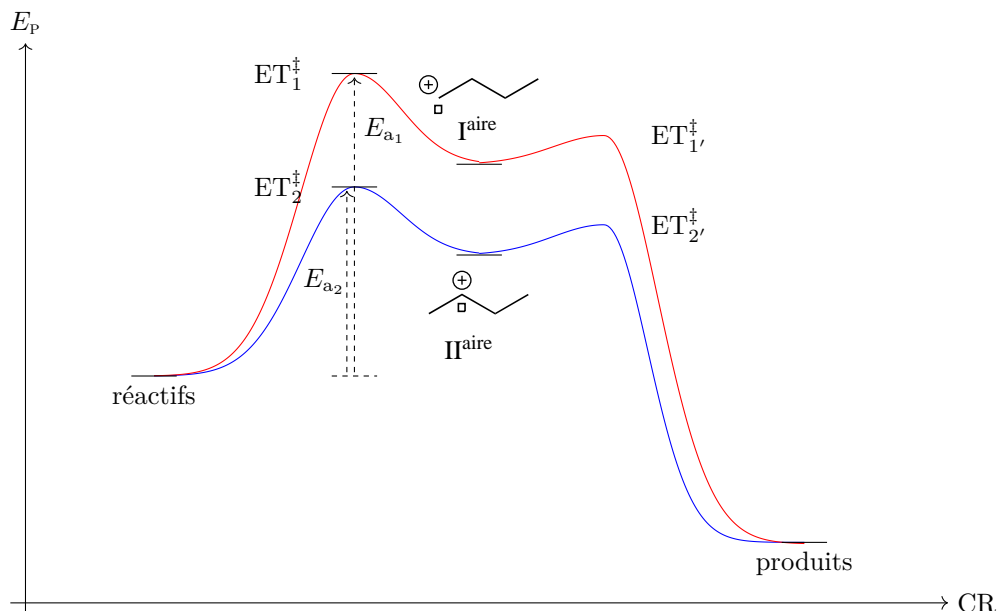
Sélectivités



La réaction est *régiosélective* mais *non stéréosélective*.

Mécanisme





D'après le postulat de Hammond et la loi d'Arrhénius, la première étape est l'étape cinétiquement déterminante : le carbocation secondaire (plus stable) se forme le plus vite.

Régiosélectivité : règle de Markovnikov

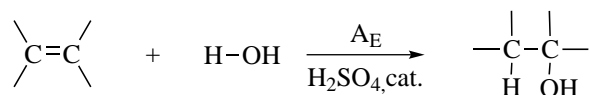
Le produit majoritaire est issu du carbocation le plus stable.

Stéréosélectivité

L'approche de l'anion halogénure peut se faire de manière équiprobable sur les deux faces du carbocation (plan) : la réaction n'est pas stéréosélective.

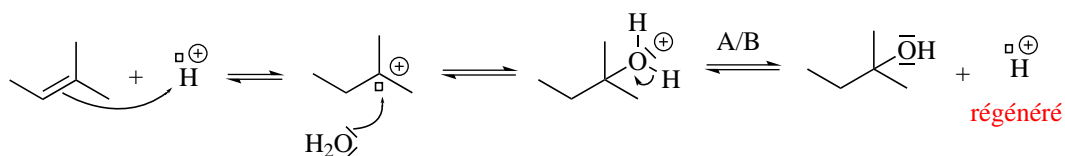
► Hydratation

Bilan de l'hydratation



En milieu aqueux, l'acide sulfurique est totalement dissocié

Mécanisme



x9

Chapitre

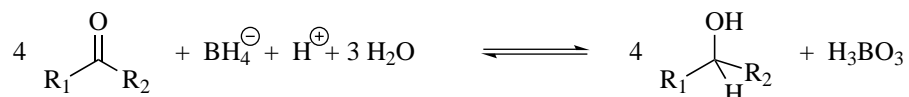
Additions nucléophiles sur la fonction carbonyle

Additions nucléophiles sur la fonction carbonyle

- Rappel : addition d'un organomagnésien

- Rappel : obtention d'alcools après réduction par les hydrures

Bilan de la réduction par le borohydrure de sodium :



Mécanisme de la réduction par le borohydrure de so-

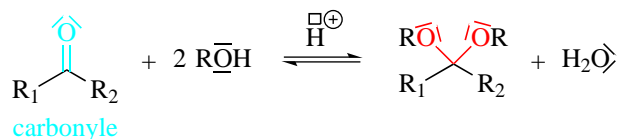
Ce mécanisme dit « à 6 centres » est concerté en milieu protique (éthanol) :

L'approche du tétrahydruborate peut se faire de manière équiprobable sur les deux faces du carbonyle plan : en général, la réaction n'est pas stéréosélective.

► Protection du groupe carbonyle par acétalisation

Bilan de l'acétalisation, protection en milieu acide « sec »,

L'acide paratoluènesulfonique (APTS ou TsOH) est utilisé pour catalyser la réaction. Il s'agit d'un acide soluble en phase organique, anhydre, solide (facile d'utilisation), à base conjuguée non nucléophile et non oxydant) :



Pour augmenter le rendement en déplaçant l'équilibre, on utilise un montage avec un Dean-Stark permettant de réaliser une distillation azéotropique.

Mécanisme de la réaction d'acétalisation

Il s'agit d'un mécanisme d'addition nucléophile :

χ 10

Chapitre

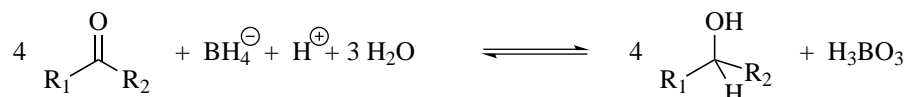
Additions nucléophiles sur la fonction carbonyle

Additions nucléophiles sur la fonction carbonyle

- Rappel : addition d'un organomagnésien

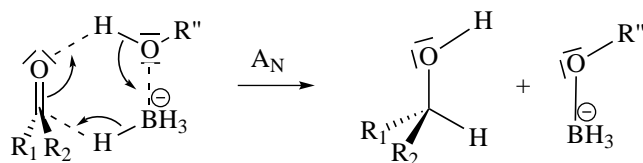
- Rappel : obtention d'alcools après réduction par les hydrures

Bilan de la réduction par le borohydrure de sodium :



Mécanisme de la réduction par le borohydrure de so-

Ce mécanisme dit « à 6 centres » est concerté en milieu protique (éthanol) :

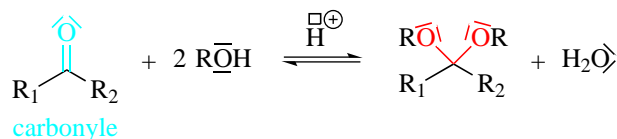


L'approche du tétrahydruborate peut se faire de manière équiprobable sur les deux faces du carbonyle plan : en général, la réaction n'est pas stéréosélective.

► Protection du groupe carbonyle par acétalisation

Bilan de l'acétalisation, protection en milieu acide « sec »,

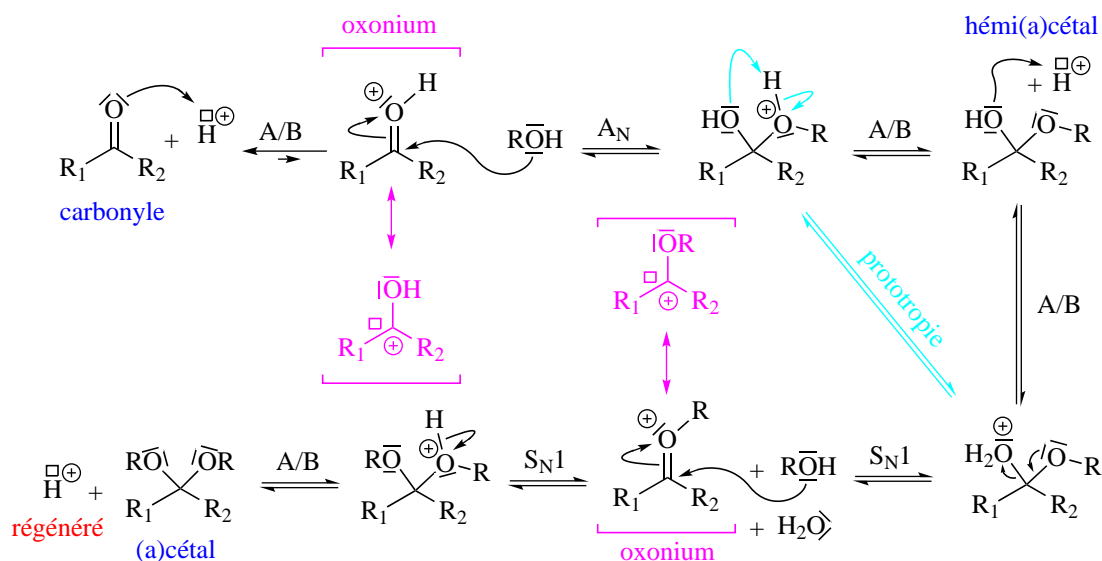
L'acide paratoluènesulfonique (APTS ou TsOH) est utilisé pour catalyser la réaction. Il s'agit d'un acide soluble en phase organique, anhydre, solide (facile d'utilisation), à base conjuguée non nucléophile et non oxydant) :



Pour augmenter le rendement en déplaçant l'équilibre, on utilise un montage avec un Dean-Stark permettant de réaliser une distillation azéotropique.

Mécanisme de la réaction d'acétalisation

Il s'agit d'un mécanisme d'addition nucléophile :



χ 11

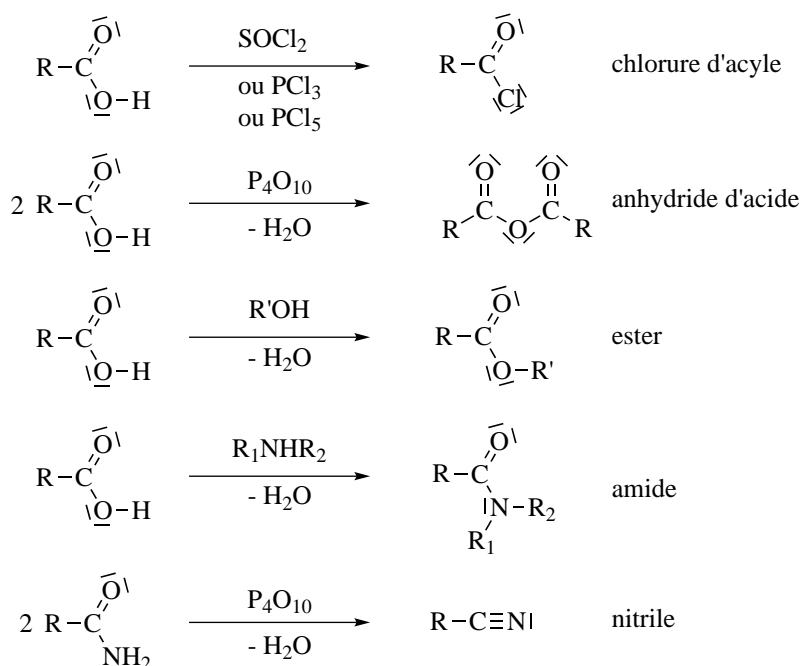
Chapitre

ICHO

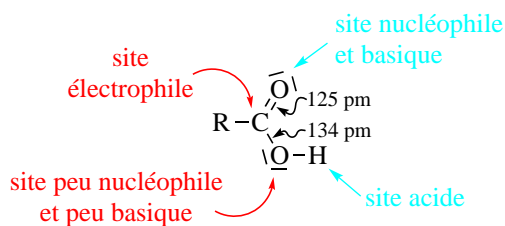
Réactivité des acides carboxyliques et dérivés

Réactivité des acides carboxyliques et dérivés

► Préparation des dérivés d'acides carboxyliques et réactivité générale :

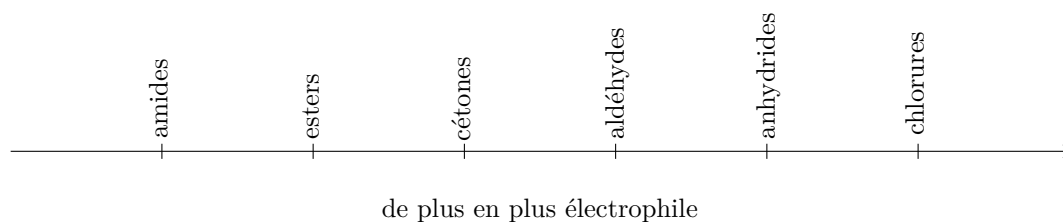


Résumé



La liaison C=O est plus longue que pour les composés carbonylés (122 pm) alors que la liaison O-H est plus courte que dans les alcools (140 pm).

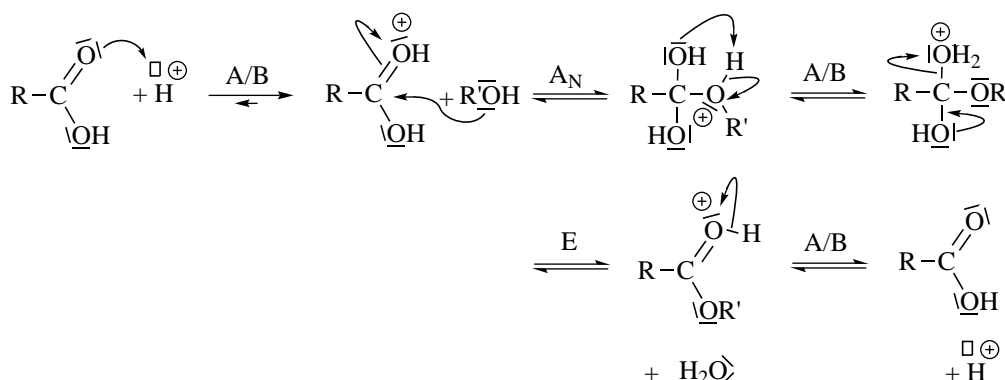
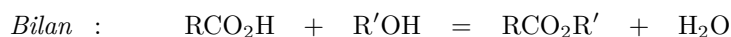
À cause de la force de la liaison C=O ($E_{\text{C}=\text{O}} > 2 \times E_{\text{C}-\text{O}}$), les acides et dérivés vont réagir selon un mécanisme d'addition-élimination.



► Synthèse d'esters :

À partir d'acide et d'alcool : estérification de Fischer

C'est une réaction lente (quelques jours), athermique et équilibrée (rendement max 60 – 70% dans le cas d'un alcool primaire, à peine 10% pour un alcool tertiaire).



Cette réaction est expérimentalement mise en œuvre au moyen d'un Dean-Stark pour extraire l'eau en continu.

À partir de chlorures d'acyle ou d'anhydrides

La réaction est désormais rapide (15 – 30 min), exothermique et quantitative. Elle se produit en présence d'une base faible non nucléophile (comme la pyridine) :



mecanisme-esterification-activation.pdf

► Synthèse d'amides :

À partir de chlorures d'acyle ou d'anhydrides

La réaction est désormais rapide (15 – 30 min), exothermique et quantitative. Elle se produit en présence d'une base faible non nucléophile (comme la pyridine, l'anion carbonate CO_3^{2-} , la triéthylamine ou l'amine elle-même mais 2 équivalents sont introduits) :



mecanisme-amidification.pdf

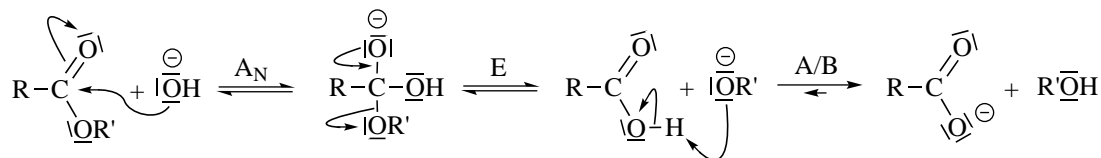
mecanisme-amidification-exemples.pdf

► Hydrolyses :

... des esters

Le bilan est le même que celui de l'estérification. La réaction est généralement catalysée :

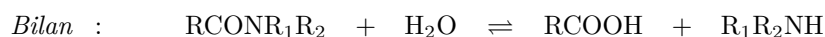
- en milieu acide, c'est le mécanisme inverse de l'estérification ;
- en milieu basique, on parle de *saponification* :



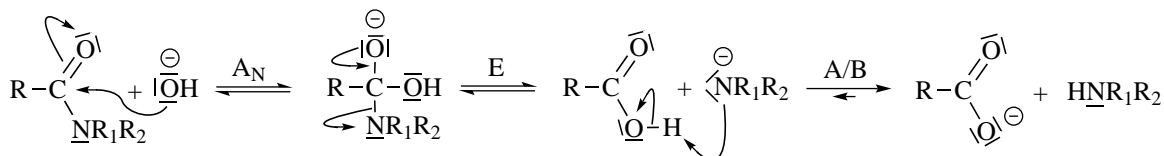
La dernière étape, quantitative, « tire » la réaction dans le sens de la formation du carboxylate.

Les caractéristiques sont les mêmes que pour l'estérification, l'équilibre peut être fortement déplacé par large excès d'eau.

... des amides

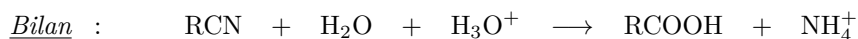


La réaction est généralement catalysée en milieu basique :



La dernière étape, ultra-quantitative ($\text{p}K_a \simeq 35$ pour l'amidure), « tire » la réaction dans le sens de la formation du carboxylate. En outre, on travaille en large excès d'eau et en chauffant.

... des nitriles



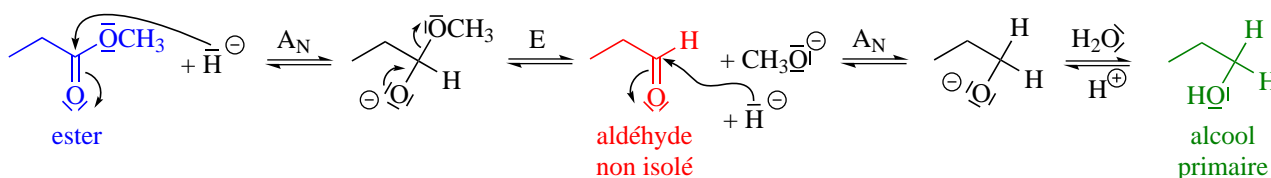
► Réductions en alcools primaires :

... par LiAlH_4

La réaction est effectuée sur les esters, les chlorures d'acyle, les anhydrides et les amides par le tétrahydruoroaluminate de lithium LiAlH_4 (NaBH_4 n'étant pas assez réactif).



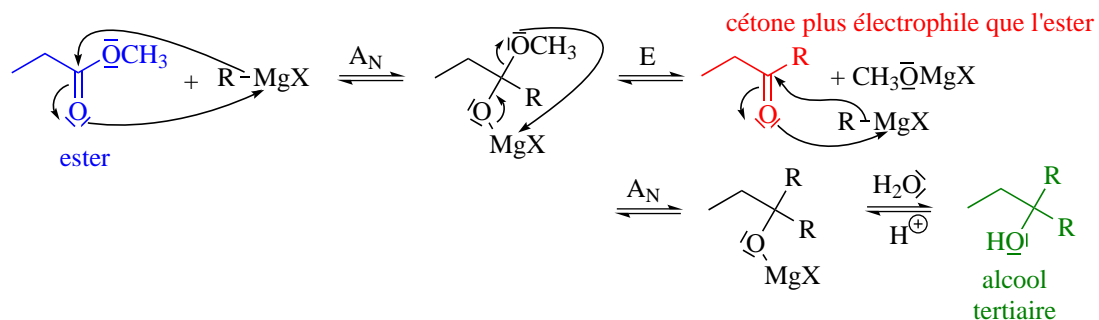
Ci-dessous, le mécanisme (simplifié) de la réaction :



► Réductions en alcools tertiaires :

... par les organomagnésiens RMgX

La réaction s'effectue dans les mêmes conditions que sur les aldéhydes, les cétones ou le CO_2 , dans un solvant aprotique (Et_2O , THF) et en milieu parfaitement anhydre. La réaction est suivie d'une hydrolyse acide modérée pour éviter la déshydratation de l'alcool tertiaire ainsi formé.



Réactivité en α de la fonction carbonyle : aldolisation, cétolisation, crotonisation et C-alkylation

Réactivité en α de la fonction carbonyle : aldolisation, céto-aldolisation, crotonisation et C-alkylation

► Mobilité du H en α :

Composés carbonylés énolisables

Les aldéhydes et les cétones possédant au moins un hydrogène sur le carbone en α sont dits *énolisables* et peuvent donner l'anion *énolate* en milieu basique :

Une fois déprotoné, un atome de carbone en α d'un groupe carbonyle est *très nucléophile*.



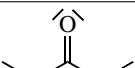
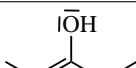

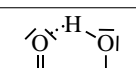
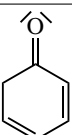
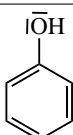
► Tautomérie céto-énolique :

Tautomérie céto-énolique

C'est un équilibre mettant en jeu une transformation entre deux espèces par déplacement d'hydrogène : on dit que ces deux formes sont des *tautomères* et l'équilibre entre ces deux formes est appelé *tautomérie céto-énolique*.

Cet *équilibre*, en général *peu déplacé* en faveur de l'énol, peut être *catalysé* de manière acido-basique.

L'équilibre entre ces deux formes est catalysée par un acide ou une base. Dans l'eau, cet équilibre est en général peu déplacé :

Forme cétonique	Forme énolique	K°
		10^{-5}
		10^{-8}
		80 (<i>liaison H</i>)
		$> 10^6$ (<i>aromatique</i>)

On constate que pour l'aldéhyde et la cétone le plus simple, la constante d'équilibre n'est pas très en faveur de l'énol. Par contre, dans certains cas, la forme énolique peut être stabilisée. Dans le cas de la penta-2,4-dione, la forme énolique fait apparaître *deux doubles liaisons conjuguées*, facteur de stabilité courant. Et en plus de cette conjugaison, la molécule énolique fait apparaître la formation d'une *liaison hydrogène intramoléculaire*, qui plus est dans une configuration cyclique à six centres. Enfin, l'énol de la cyclohexa-2,4-diènone n'est autre que le phénol, *molécule aromatique*.

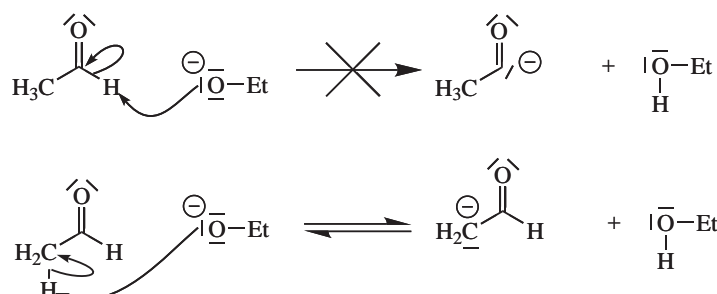
► Obtention de l'anion énoate :

Le pK_a de l'anion énoate est compris entre 20 et 25.

- en utilisant un anion alcoolate RO^- , la déprotonation n'est pas quantitative. Cela suffit en général car l'énoate est très réactif.
- la déprotonation est quantitative avec les ions amidure voire totale avec l'anion hydruure. Cette méthode est très peu utilisée avec les aldéhydes.

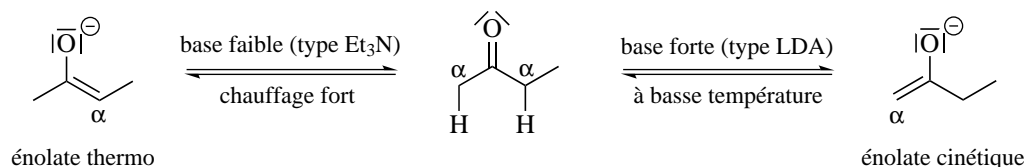
Attention

cas des aldéhydes : mvs104 ERREUR FATALE : ce n'est pas le proton de l'aldéhyde qui est arraché !



Remarque

Énoates cinétique ^a et thermodynamique ^b :



L'énoate le plus substitué au niveau de la double liaison carbone - carbone est l'énoate le plus stable donc l'énoate thermodynamique. En revanche, l'énoate le moins substitué est l'énoate cinétique. Il résulte du départ du proton de droite, le plus acide car conduisant au carbanion primaire, le plus stable donc le plus rapidement formé d'après le postulat de HAMMOND.

^a L'action d'une base forte (type LDA) à basse température permet d'obtenir cet énoate.

^b Il est obtenu en pratique par action d'une base faible (Et_3N) en présence d'un chauffage fort.

► Aldolisation et cétoalisation :

Ces deux réactions sont *renversables* et sous *contrôle thermodynamique*.

Elles peuvent être catalysées par un acide ou une base. En pratique, c'est *toujours la catalyse basique* qui est mise en œuvre, parfois en utilisant un extracteur de Soxhlet.

Bilan général des aldolisations et cétoalisations

Ci-dessous le mécanisme de cétoalisation de l'acétone en milieu basique :

On peut mélanger un aldéhyde et une cétone en milieu basique pour réaliser des *aldolisations/cétolisations croisées* :

Remarque

Si l'addition s'effectue sur un ester, elle sera suivie d'une élimination afin de former un composé 1,3-dicarbonylé :

- Déshydratation des aldols et des cétoles : crotonisation

En général (catalyse basique), la réaction est *spontanée*.

Bilan de la crotonisation

On obtient ainsi une cétone α, β -insaturée ou α -énone.

Cette déshydratation peut avoir lieu en *milieu acide ou basique*.

- *En milieu acide* : c'est une réaction classique de déshydratation d'un alcool (β -E1) avec formation préalable d'un alkyloxonium.
- *En milieu très basique* : c'est un mécanisme dit E1_{CB}, un des rares exemples où le groupe partant est HO^\ominus :

Remarques

- sans H en α sur l'aldol ou le cétole, il ne peut pas y avoir de crotonisation. Ainsi la réaction ci-dessous est une déshydratation, mais ce n'est PAS une crotonisation !
- *crotonisation* rime avec *conjugaison* : on forme toujours *exclusivement* le composé α, β -éthylénique, car celui-ci est stabilisé par conjugaison :
- le mécanisme d'élimination est un mécanisme $E1_{CB}$.
- si la réaction n'est pas spontanée, on chauffe ou on repasse en milieu acide ($E1$ dans ce cas-là).

► C-alkylation des aldéhydes et des cétones

L'énolate nucléophile peut réagir avec d'autres électrophiles comme les halogénoalcanes.

Principe de la réaction de C-alkylation

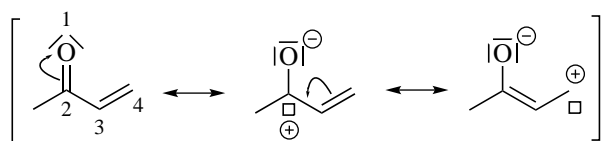
On obtient ainsi une cétone α, β -insaturée ou α -énone.

Écrivons le mécanisme d'alkylation de la propanone par l'iodométhane :

► Réactivité des α -étones

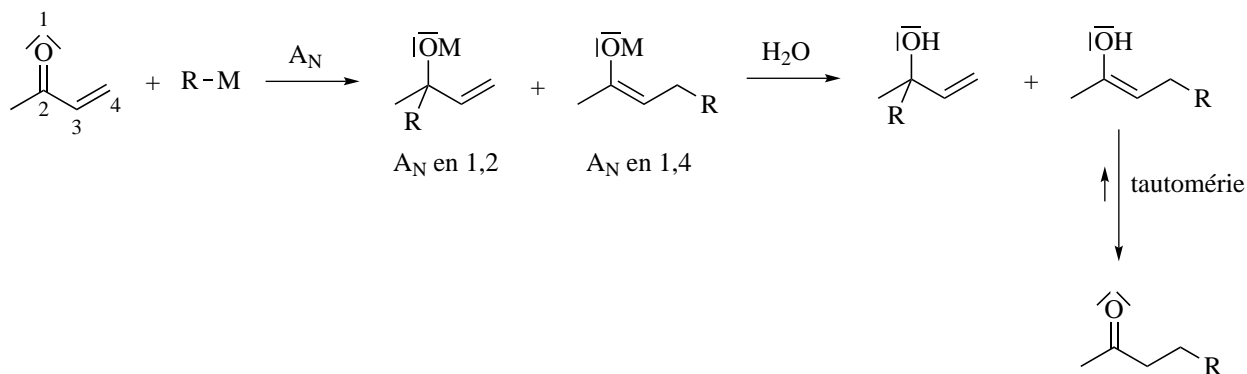
Les α -étones présentent deux sites électrophiles

Les atomes de carbone 2 et 4 sont électrophiles comme le montrent les formes mésomères ci-dessous :



Les α -étones peuvent être le siège d'additions 1,2 et 1,4

L' α -énone peut donc subir, de la part d'un organométallique R-M, deux types de réaction d'addition : en « 1,2 » ou en « 1,4 » :

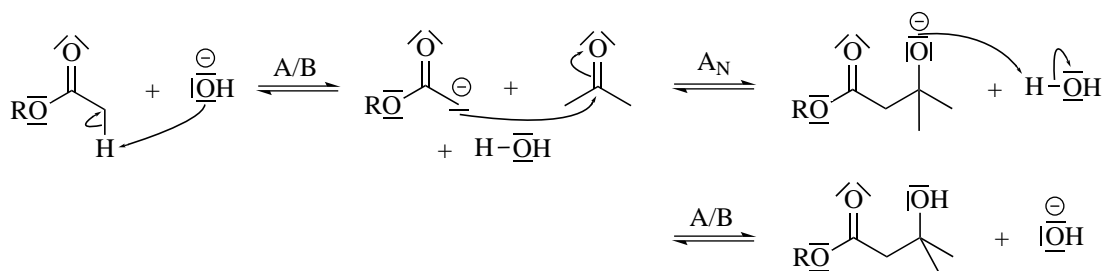
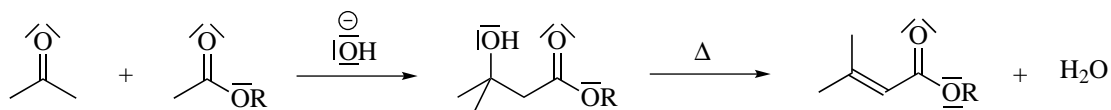


- nucléophiles s'additionnant exclusivement en 1,2 : *organolithiens* RLi (nucléophiles dits « durs », présentant une charge assez marquée, réaction sous contrôle cinétique et plus particulièrement sous « contrôle de charges ») ;
- nucléophiles s'additionnant exclusivement en 1,4 (ou addition dite « de Michael ») : *organocuprates lithiés* R_2CuLi , *énolates* (nucléophiles dits « mous », présentant une charge faible ou délocalisée, réaction également sous contrôle cinétique et « orbitaire ») ;
- les organomagnésiens et l'anion cyanure ne sont pas très régiosélectifs et donnent souvent les deux produits d'addition, avec toutefois « généralement » une prédominance du produit d'addition 1,2.

► Réactivité des esters :

Bilan de la réaction de Knoevenagel

À l'instar des aldéhydes et des cétones, les esters peuvent subir une déprotonation en α et réagir, par exemple, sur un aldéhyde ou une cétone, pour donner un ester β -hydroxylé qui peut être déshydraté pour donner un ester α,β -insaturé :



χ 13

Chapitre

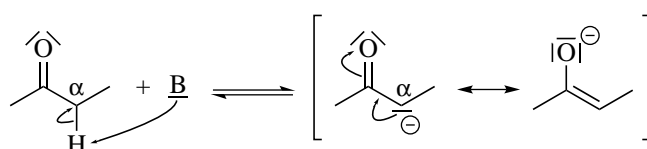
Réactivité en α de la fonction carbonyle : aldolisation, cétolisation, crotonisation et C-alkylation

Réactivité en α de la fonction carbonyle : aldolisation, céto-énolisation, crotonisation et C-alkylation

► Mobilité du H en α :

Composés carbonylés énolisables

Les aldéhydes et les cétones possédant au moins un hydrogène sur le carbone en α sont dits *énolisables* et peuvent donner l'anion *énolate* en milieu basique :

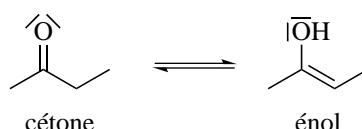


Une fois déprotoné, un atome de carbone en α d'un groupe carbonyle est *très nucléophile*.

► Tautomérie céto-énolique :



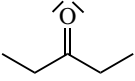
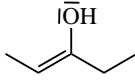
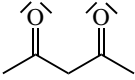
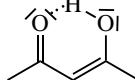
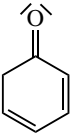
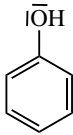
Tautomérie céto-énolique

C'est un équilibre mettant en jeu une transformation entre deux espèces par déplacement d'hydrogène : on dit que ces deux formes sont des *tautomères* et l'équilibre entre ces deux formes est appelé *tautomérie céto-énolique*.



Cet équilibre, en général *peu déplacé* en faveur de l'énol, peut être *catalysé* de manière acido-basique.

L'équilibre entre ces deux formes est catalysée par un acide ou une base. Dans l'eau, cet équilibre est en général peu déplacé :

Forme cétonique	Forme énolique	K°
		10^{-5}
		10^{-8}
		80 (<i>liaison H</i>)
		$> 10^6$ (<i>aromatique</i>)

On constate que pour l'aldéhyde et la cétone le plus simple, la constante d'équilibre n'est pas très en faveur de l'énol. Par contre, dans certains cas, la forme énolique peut être stabilisée. Dans le cas de la penta-2,4-dione, la forme énolique fait apparaître *deux doubles liaisons conjuguées*, facteur de stabilité courant. Et en plus de cette conjugaison, la molécule énolique fait apparaître la formation d'une *liaison hydrogène intramoléculaire*, qui plus est dans une configuration cyclique à six centres. Enfin, l'énol de la cyclohexa-2,4-diènone n'est autre que le phénol, *molécule aromatique*.

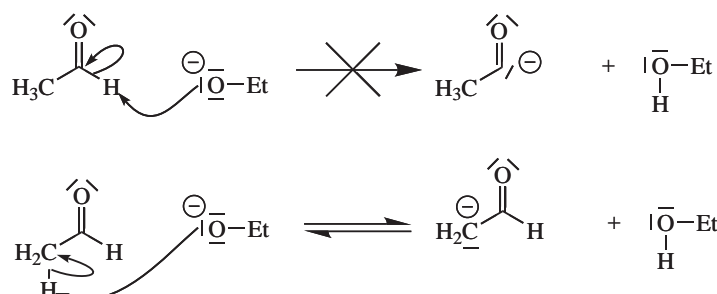
► Obtention de l'anion énoate :

Le pK_a de l'anion énoate est compris entre 20 et 25.

- en utilisant un anion alcoolate RO^- , la déprotonation n'est pas quantitative. Cela suffit en général car l'énoate est très réactif.
- la déprotonation est quantitative avec les ions amidure voire totale avec l'anion hydruure. Cette méthode est très peu utilisée avec les aldéhydes.

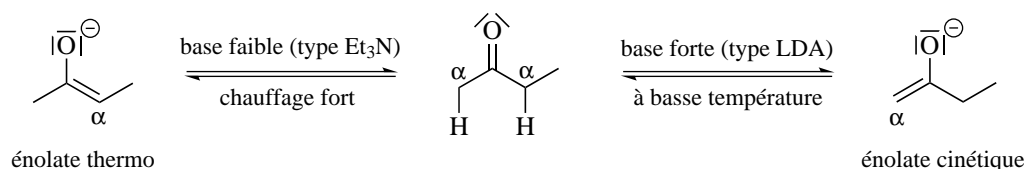
Attention

cas des aldéhydes : mvs104 ERREUR FATALE : ce n'est pas le proton de l'aldéhyde qui est arraché !



Remarque

Énolates cinétique ^a et thermodynamique ^b :



L'énoate le plus substitué au niveau de la double liaison carbone - carbone est l'énoate le plus stable donc l'énoate thermodynamique. En revanche, l'énoate le moins substitué est l'énoate cinétique. Il résulte du départ du proton de droite, le plus acide car conduisant au carbanion primaire, le plus stable donc le plus rapidement formé d'après le postulat de HAMMOND.

^a L'action d'une base forte (type LDA) à basse température permet d'obtenir cet énoate.

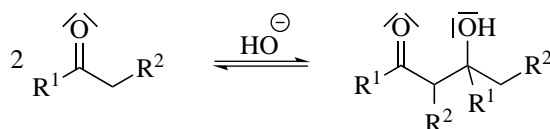
^b Il est obtenu en pratique par action d'une base faible (Et_3N) en présence d'un chauffage fort.

► Aldolisation et cétoalisation :

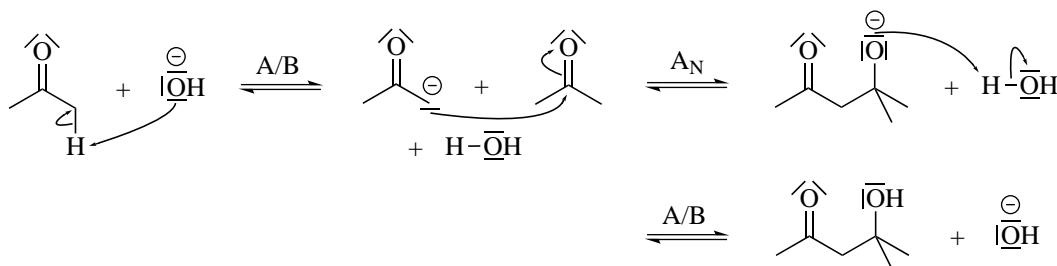
Ces deux réactions sont *renversables* et sous *contrôle thermodynamique*.

Elles peuvent être catalysées par un acide ou une base. En pratique, c'est *toujours la catalyse basique* qui est mise en œuvre, parfois en utilisant un extracteur de *Soxhlet*.

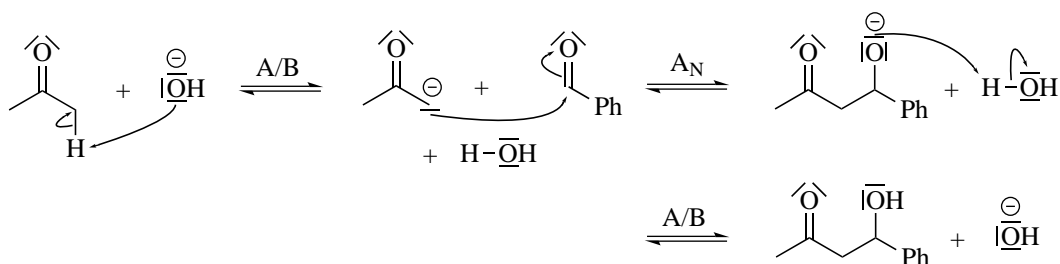
Bilan général des aldolisations et cétoalisations



Ci-dessous le mécanisme de cétoalisation de l'acétone en milieu basique :

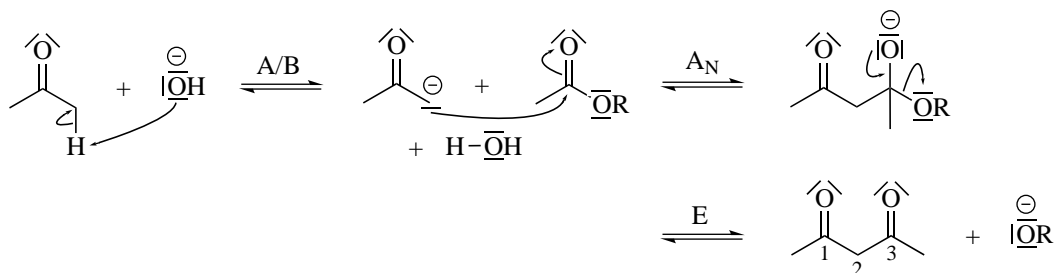


On peut mélanger un aldéhyde et une cétone en milieu basique pour réaliser des *aldolisations/cétolisations croisées* :



Remarque

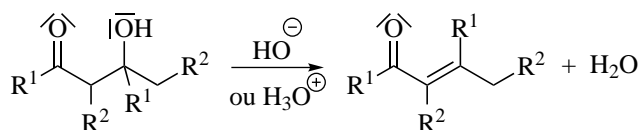
Si l'addition s'effectue sur un ester, elle sera suivie d'une élimination afin de former un composé 1,3-dicarbonylé :



► Déshydratation des aldols et des cétoles : crotonisation

En général (catalyse basique), la réaction est *spontanée*.

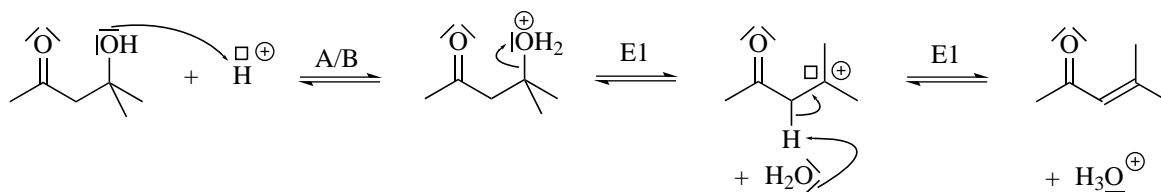
Bilan de la crotonisation



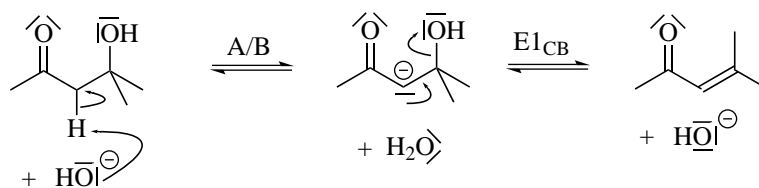
On obtient ainsi une cétone α,β-insaturée ou α-énone.

Cette déshydratation peut avoir lieu en *milieu acide ou basique*.

- *En milieu acide* : c'est une réaction classique de déshydratation d'un alcool (β-E1) avec formation préalable d'un alkyloxonium.

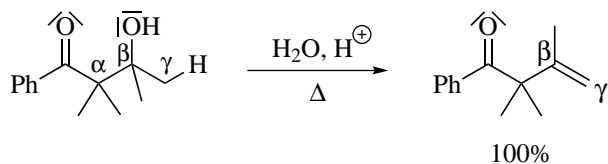


- *En milieu très basique* : c'est un mécanisme dit E1_{CB}, un des rares exemples où le groupe partant est HO[−] :

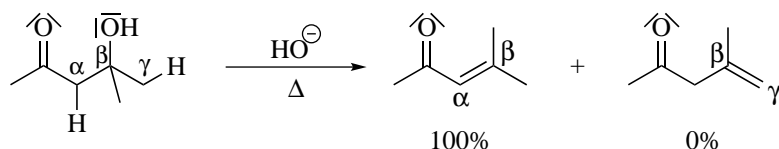


Remarques

- sans H en α sur l'aldol ou le cétole, il ne peut pas y avoir de crotonisation. Ainsi la réaction ci-dessous est une déshydratation, mais ce n'est PAS une crotonisation !



- *crotonisation* rime avec *conjugaison* : on forme toujours *exclusivement* le composé α, β -éthylénique, car celui-ci est stabilisé par conjugaison :

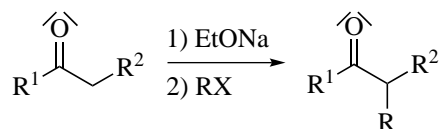


- le mécanisme d'élimination est un mécanisme $E1_{CB}$.
- si la réaction n'est pas spontanée, on chauffe ou on repasse en milieu acide ($E1$ dans ce cas-là).

► C-alkylation des aldéhydes et des cétones

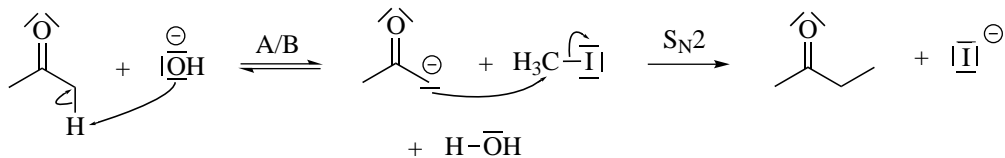
L'énolate nucléophile peut réagir avec d'autres électrophiles comme les halogénoalcanes.

Principe de la réaction de C-alkylation



On obtient ainsi une cétone α, β -insaturée ou α -énone.

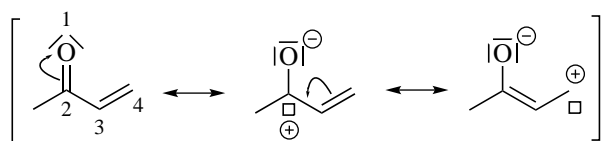
Écrivons le mécanisme d'alkylation de la propanone par l'iodométhane :



► Réactivité des α -étones

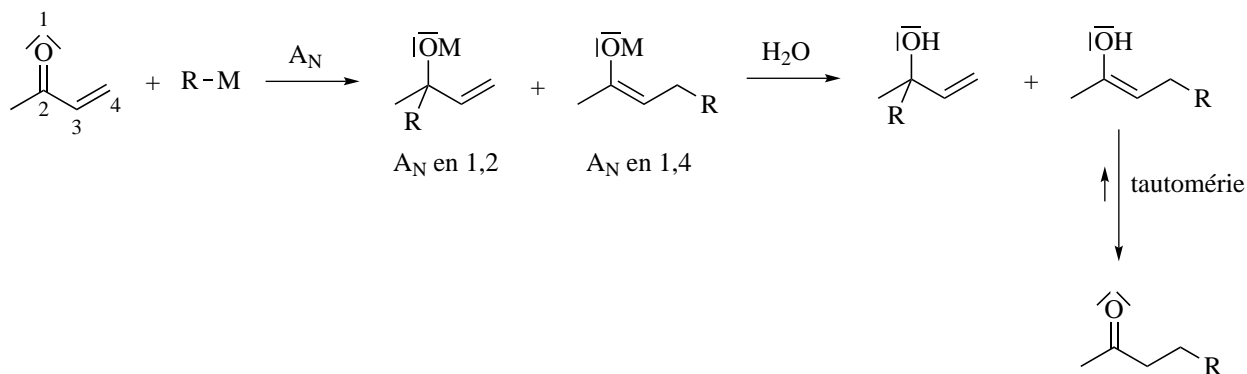
Les α -étones présentent deux sites électrophiles

Les atomes de carbone 2 et 4 sont électrophiles comme le montrent les formes mésomères ci-dessous :



Les α -étones peuvent être le siège d'additions 1,2 et 1,4

L' α -énone peut donc subir, de la part d'un organométallique R-M, deux types de réaction d'addition : en « 1,2 » ou en « 1,4 » :



- nucléophiles s'additionnant exclusivement en 1,2 : *organolithiens* RLi (nucléophiles dits « durs », présentant une charge assez marquée, réaction sous contrôle cinétique et plus particulièrement sous « contrôle de charges ») ;
- nucléophiles s'additionnant exclusivement en 1,4 (ou addition dite « de Michael ») : *organocuprates lithiés* R_2CuLi , *énolates* (nucléophiles dits « mous », présentant une charge faible ou délocalisée, réaction également sous contrôle cinétique et « orbitaire ») ;
- les organomagnésiens et l'anion cyanure ne sont pas très régiosélectifs et donnent souvent les deux produits d'addition, avec toutefois « généralement » une prédominance du produit d'addition 1,2.

► Réactivité des esters :

Bilan de la réaction de Knoevenagel

À l'instar des aldéhydes et des cétones, les esters peuvent subir une déprotonation en α et réagir, par exemple, sur un aldéhyde ou une cétone, pour donner un ester β -hydroxylé qui peut être déshydraté pour donner un ester α,β -insaturé :

