

Activation et protection de groupes caractéristiques

Aux chapitres 6 (*Substitutions nucléophiles et β -éliminations*) et 7 (*Additions nucléophiles*), nous avons introduit les modes de description des éléments structuraux des molécules organiques qui permettent de rationaliser leur réactivité ; centre nucléophile, centre électrophile et groupes partants en sont les concepts-clés.

Il reste une double démarche à effectuer pour avancer dans la maîtrise des réactivités relatives et leur application à la synthèse organique. Il faut d'une part être capable d'apprécier la réactivité d'une structure vis-à-vis d'une réaction espérée et d'autre part être capable d'agir par différents moyens sur cette réactivité, soit en essayant de l'améliorer pour s'assurer de la réaction, soit au contraire pour la faire décroître car elle est indésirable dans le schéma de synthèse recherché et apparaît comme une réaction parasite.

Ces deux démarches sont l'objet de ce chapitre. Elles sont connues sous les noms respectifs d'**activation** (augmentation de la réactivité) et de **protection de fonction** (opération qui masque de façon temporaire la réactivité d'une fonction).

1 Activation nucléophile

Certains atomes engagés dans des groupes caractéristiques (ou groupes fonctionnels) possèdent un ou plusieurs doublets disponibles et sont donc des centres nucléophiles potentiels. L'expérience montre que tous les porteurs de doublets disponibles se révèlent être des nucléophiles de réactivité variée. Il est parfois nécessaire de trouver des moyens pour accroître la nucléophilie d'un groupe fonctionnel.

1.1 Nucléophilie et basicité

Les notions de basicité et de nucléophilie, si elles ont une origine commune, c'est-à-dire la **présence d'un doublet disponible** (non liant ou faiblement lié), ne recouvrent pas les mêmes contenus. De façon schématique :

- la **nucléophilie** est une grandeur qui mesure par des **critères cinétiques** l'affinité d'un atome porteur d'un doublet disponible pour un atome de **carbone déficient en électrons** (électrophile) ;
- la **basicité** est une grandeur **thermodynamique** qui mesure l'affinité d'un atome porteur d'un doublet disponible pour le **proton** solvaté.

Notons d'emblée que la basicité est définie de façon plus claire, plus précise, plus univoque que la nucléophilie. En effet, comparer la basicité revient à comparer des constantes d'acidité.



Plus le pK_A du couple AH/A^- est élevé, plus la base A^- est basique. On pourra aussi se reporter au chapitre 10, *Équilibres acido-basiques – Titrages*.

Il reste néanmoins difficile de comparer ces grandeurs quand elles sont déterminées expérimentalement dans des solvants différents. La détermination de la nucléophilie suppose des mesures cinétiques où l'on choisit un électrophile sur lequel on fait réagir différents nucléophiles que l'on souhaite comparer et classer. Le classement dépend *a priori* de l'électrophile choisi. Nous admettrons néanmoins ici que les classements obtenus sont fiables et relativement peu dépendants du choix de l'électrophile.

1.2 Comparaison nucléophilie/basicité

Quelques résultats expérimentaux

La réaction choisie est la substitution nucléophile sur le bromure de méthyle (CH_3Br) étudiée dans le solvant méthanol à 25 °C. La loi de vitesse suivie est du second ordre. Toutes les constantes de vitesse sont comparées à celle du nucléophile méthanol (CH_3OH) par le paramètre $n_0(Nu)$ défini par :

$$n_0(Nu) = \log \left(\frac{k_{Nu}}{k_{CH_3OH}} \right)$$

Nucléophile	NO_3^-	AcO^-	F^-	Cl^-	Br^-	I^-	PhO^-	PhS^-
n_0	1,5	4,3	2,7	4,3	5,8	7,4	5,8	9,9
pK_A	-1,3	4,8	3,2	-7	-9	-10	10	6

TABLE 15.1 – Nucléophilie n_0 et basicité de quelques nucléophiles anioniques

Les valeurs rassemblées dans la table 15.1 montrent qu'il n'existe pas une corrélation simple entre la nucléophilie d'une espèce anionique et sa basicité ; il en va de même pour les nucléophiles neutres ainsi que cela apparaît à la lecture de la table 15.2. Ainsi l'aniline (dont le pK_A vaut 4,6) possède une nucléophilie à peu près égale à celle de l'ammoniac (dont le pK_A vaut 9,2). D'autres phénomènes, tels que l'encombrement stérique, la solvation, la délocalisation et leurs effets sur les équilibres et les réactions examinés doivent être pris en compte pour parvenir à une rationalisation du comportement des espèces.

Nucléophile	pyridine	$PhNH_2$	Et_3P	EtN	NH_3
n_0	5,2	5,7	8,7	6,7	5,5
pK_A	5,2	4,6	8,7	10,7	9,2

TABLE 15.2 – Nucléophilie n_0 et basicité de quelques nucléophiles neutres

Une autre information intéressante est donnée par la comparaison de la nucléophilie d'un acide et de sa base conjuguée. La constante de vitesse de la réaction du nucléophile HO^- vis-à-vis de l'électrophile CH_3Br est $10^{4,2}$ fois plus grande que pour le nucléophile H_2O . La constante de vitesse de la réaction du nucléophile CH_3O^- vis-à-vis de l'électrophile CH_3Br est $10^{6,3}$ fois plus grande que pour le nucléophile CH_3OH . Ce résultat se généralise à l'ensemble des nucléophiles neutres qui possèdent un hydrogène acide :

La base conjuguée est plus nucléophile que l'acide.

Commentaires

Les résultats présentés au paragraphe précédent montrent qu'il est bien nécessaire de séparer les concepts de nucléophilie et de basicité. Notons d'abord une large gamme de variation des deux grandeurs :

- un facteur d'environ 10^{20} pour les constantes d'équilibre d'acidité ;
- un facteur d'environ 10^{10} pour les constantes de vitesse pour la mesure de la nucléophilie.

Ensuite, à une réactivité de base forte (valeur élevée du $\text{p}K_{\text{A}}$: cas de l'ion hydroxyde et des alcoolates), ne correspond pas nécessairement une valeur élevée de nucléophilie. Ainsi l'ion acétate comparé à l'ion chlorure ou l'ion phénolate comparé à l'ion thiophénolate. L'ion acétate est considérablement plus basique que l'ion chlorure mais de nucléophilie comparable. L'ion phénolate est 10^4 fois plus basique que l'ion thiophénolate et pourtant 10^4 fois moins nucléophile.

Notons enfin que, pour les ions halogénure, l'évolution de la basicité est dans l'ordre inverse de celle observée pour la nucléophilie : la basicité décroît dans la séquence fluorure/chlorure/-bromure/iodure tandis que la nucléophilie croît dans cette séquence. Les données de la table montrent que les nucléophiles où le doublet réactif est porté par un atome volumineux et peu électronégatif sont plus réactifs vis-à-vis d'un carbone électrophile (ici celui du bromure de méthyle). Ce fait est ici illustré par la comparaison soufre/oxygène et phosphore/azote : l'ion thiophénolate est plus nucléophile que l'ion phénolate et à structure identique, la triéthylamine est 10^2 fois plus basique que la triéthylphosphine mais 10^2 fois moins nucléophile.

Notion d'acides et bases durs et mous

Les données précédentes ont été rationalisées par l'introduction en 1963 du concept d'acides et bases durs et mous (R.G. PEARSON).

Généralisation de la notion d'acide et de base

La notion est généralisée à l'interaction entre un fragment **donneur** d'électrons (**la base**) qui tend à partager un doublet avec un fragment **accepteur** (**l'acide**) qui tend à accepter ce doublet. Les donneurs sont tous les porteurs de doublets disponibles (non liants ou faiblement liés à la structure). Les accepteurs sont tous les **cations**, les porteurs d'une **case vacante** ou d'un atome **déficient en électron** (ions métalliques, le proton solvaté, les structures avec un atome entouré par 6 électrons de valence, les fonctions organiques avec un atome électrophile).

Interaction entre un acide et une base

Cette interaction est décrite dans un modèle simple comme la somme de deux contributions :

- une interaction de type électrostatique entre le centre nucléophile chargé négativement et le centre électrophile chargé positivement ;
- une interaction entre orbitales localisées soit sur le centre nucléophile, soit sur le centre électrophile.

La description orbitalaire sera reprise en seconde année. À un niveau élémentaire, nous pouvons indiquer l'existence d'une corrélation entre la nature de cette interaction et la **polarisabilité** des atomes : plus les atomes sont **polarisables**, plus ils interagissent selon ce mode.

Selon le mode d'interaction privilégié, un acide ou une base sera qualifié de dur ou de mou selon qu'il interagit essentiellement par voie électrostatique (charge) ou par voie orbitalaire (polarisabilité). Il apparaît expérimentalement que les acides durs interagissent fortement avec les bases dures et les acides mous interagissent fortement avec les bases molles.

Application à la chimie organique

La classification précédente permet de rationaliser les deux comportements mis en évidence : la basicité est la mesure expérimentale du comportement de base dure et la nucléophilie est la mesure du comportement de base molle. Le **proton** est le prototype de l'**acide dur**. Les centres accepteurs en chimie organique, c'est-à-dire les **centres électrophiles**, se comportent le plus souvent comme des **acides mous**.

Résultat à retenir

Le passage d'un acide à sa base conjuguée se traduit par une augmentation de :

- ses propriétés basiques ;
- ses propriétés nucléophiles.

C'est ce point essentiel qui est mis à profit par passage en milieu basique. Il s'agit d'une **activation nucléophile**. L'eau, les alcools et les phénols sont des nucléophiles très modestes : leurs bases conjuguées sont de bons nucléophiles. Le fait qu'ils soient aussi des bases notables n'est pas sans inconvénient car les réactions de β -élimination sont aussi accélérées.

1.3 Application aux alcools et phénols

Couples acide/base mis en jeu

En **phase gazeuse**, les alcools **tertiaires** sont **plus acides** que les alcools **primaires**. La base conjuguée (l'ion alcoolate) est plus stable et ceci peut s'expliquer par le plus grand nombre de liaisons au voisinage de l'atome porteur de la charge qui participent à la **répartition de la charge négative sur plusieurs atomes**.

En solution, la charge négative de l'ion alcoolate tertiaire est moins accessible, l'atome d'oxygène de l'alcoolate est moins apte à former des liaisons hydrogène avec le solvant et la base conjuguée est moins solvatée. Cela explique la modification constatée entre le comportement en phase gazeuse et en solution.

Formule de l'acide	Formule de la base	pK _A à 25 °C
<i>Ar</i> – OH	<i>Ar</i> – O [–]	8–11
<i>RCH</i> ₂ – OH	<i>RCH</i> ₂ – O [–]	16
<i>R</i> ₂ CH – OH	<i>R</i> ₂ CH – O [–]	16,5
<i>R</i> ₃ C – OH	<i>R</i> ₃ C – O [–]	17

TABLE 15.3 – pK_A ramenés au solvant eau des alcools et des phénols

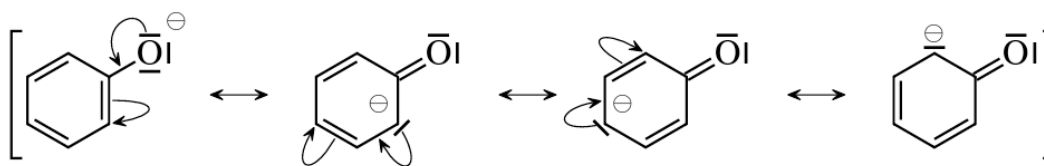


En solution, les alcoolates tertiaires sont des bases plus fortes que les alcoolates primaires.

Les effets de structure et les effets de milieu peuvent jouer des rôles antagonistes. Il est intéressant de comparer les constantes d'acidité des couples faisant intervenir le phénol par rapport à celles faisant intervenir un alcool (voir table 15.3).



La charge négative de l'ion phénolate est délocalisée par mésomérie (voir ci-dessous), ce qui n'est pas le cas pour un ion alcoolate tel que l'ion éthanolate. La stabilisation de la base qui en résulte entraîne un abaissement du pK_A.



Les ions alcoolate se nomment comme les alcools en remplaçant le suffixe -ol par -olate : l'ion CH3CH2O- se nomme ion éthanolate.

Formation d'ions alcoolate en synthèse

Compte tenu des valeurs des constantes d'acidité, les ions alcoolate ne peuvent être obtenus que de manière très limitée dans l'eau. La formation quantitative d'un ion alcoolate est réalisée par une base plus forte que l'alcoolate, dans un **solvant organique**. Une première méthode courante utilise l'hydrure de sodium NaH dans un solvant fortement dissociant comme le DMSO (DiMéthylSulfOxyde (CH3)3S=O). L'atome d'hydrogène étant plus électro négatif que l'atome de sodium, l'hydrure de sodium se comporte comme les ions Na⁺, H[–] et l'ion hydrure H[–] est la base conjuguée du couple (H₂(g)/H[–]) dont le pK_A est de 35. Le processus est représenté figure 15.1.

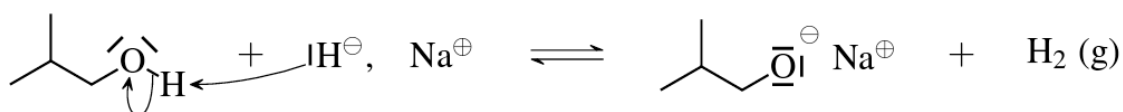


FIGURE 15.1 – Obtention d'un ion alcoolate avec l'hydrure de sodium

Une seconde méthode consiste à utiliser le sodium métallique qui réduit en dihydrogène le proton libéré par l'alcool. Les trois demi-équations d'échange protonique et électronique sont représentées figure 15.2.

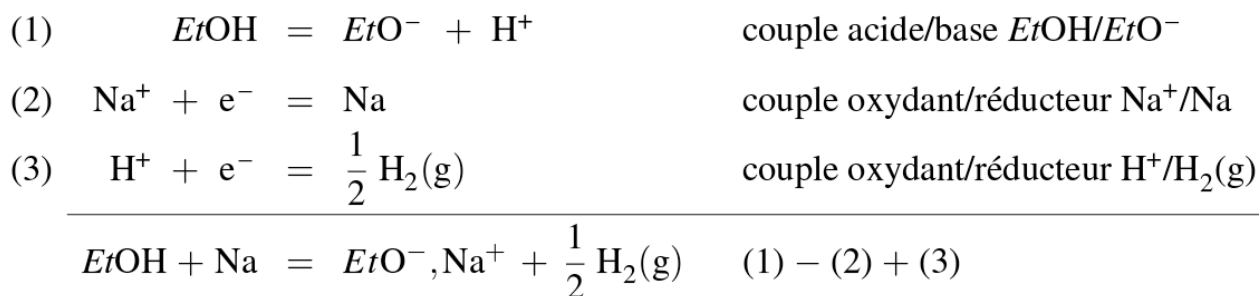
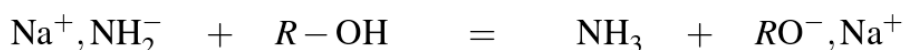


FIGURE 15.2 – Obtention d'un ion alcoolate par le sodium métallique

Dans les deux cas, les équilibres chimiques sont déplacés jusqu'à l'obtention quantitative de l'ion alcoolate en raison du déplacement d'équilibre provoqué par le transfert de phase (voir le chapitre 4, *Forces intermoléculaires et propriétés des solvants*) de l'un des produits (libération du dihydrogène gazeux). Il est aussi possible de passer d'un alcool à l'alcoolate correspondant par utilisation d'une base très forte engagée dans un couple acide-base dont le $\text{p}K_{\text{A}}$ est supérieur à celui du couple alcool/alcoolate (par exemple un amidure, base conjuguée d'une amine) :



Le LDA (acronyme pour lithiumdiisopropylamidure) dont la formule est indiquée à la figure 15.3 est une base très forte et encombrée souvent utilisée en chimie organique pour déprotoner un substrat en minimisant les réactions où cette base se comporterait comme un nucléophile.



FIGURE 15.3 – Formule du LDA

Nucléophilie des alcoolates

Les ions alcoolate peuvent également se comporter comme nucléophile.

L'expérience montre que les alcoolates primaires sont plus nucléophiles que les alcoolates secondaires, eux-mêmes plus nucléophiles que les tertiaires.

Cette évolution de la nucléophilie des alcoolates s'explique par la gêne stérique plus grande au voisinage de l'atome d'oxygène. Cette réactivité comparée est un élément à prendre en compte dans le choix de réactifs et protocoles opératoires.

1.4 Alcools et alcoolates comme réactifs nucléophiles

Synthèse de WILLIAMSON des éthers-oxydes

Équation de réaction et exemples

En 1850, WILLIAMSON a réalisé la synthèse des éthers-oxydes par substitution nucléophile d'un halogénoalcane avec un ion alcoolate.

L'équation de la réaction est proposée figure 15.4.



FIGURE 15.4 – Équation de la réaction de synthèse des éthers-oxydes de WILLIAMSON

Le cation métallique est le plus souvent un cation alcalin (Na^+ ou K^+). Le rendement de la réaction est :

- très bon avec un halogénoalcane primaire ;
- très faible avec un halogénoalcane secondaire ;
- nul avec un halogénoalcane tertiaire.

En effet, le caractère de base forte de l'ion alcoolate rend la **réaction de β -élimination** de l'halogénoalcane **concurrente** du processus de **substitution nucléophile**. Or la β -élimination est cinétiquement favorisée pour les halogénoalcanes secondaires et surtout tertiaires.

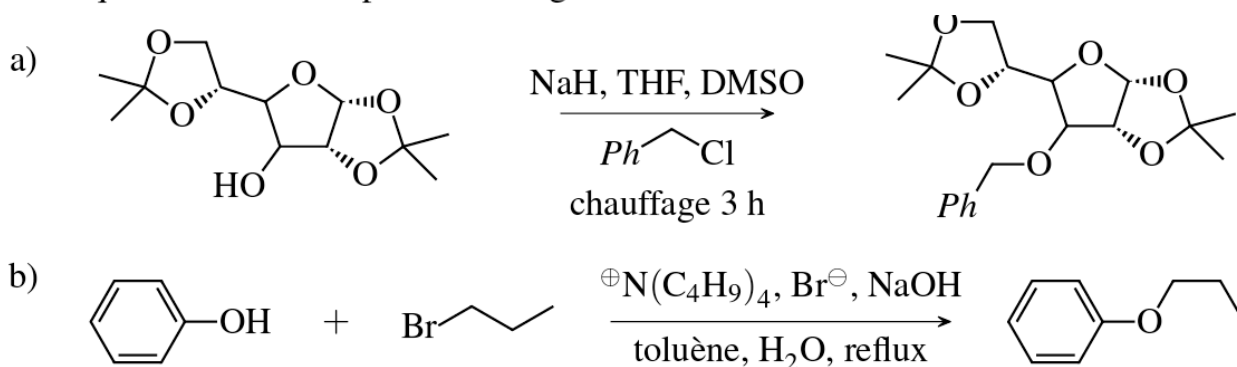


FIGURE 15.5 – Synthèses de WILLIAMSON des éthers-oxydes

L'obtention de l'ion alcoolate à partir de l'alcool correspondant est le plus souvent réalisée par le sodium métallique ou l'hydruide de sodium (figure 15.5.a). Dans le cas des ions phénolates, l'utilisation d'une base faible comme l'ion carbonate ($\text{p}K_{\text{A}}(\text{HCO}_3^-/\text{CO}_3^{2-}) = 10,3$) est suffisante pour réaliser la réaction. La méthode par transfert de phase est également largement employée (figure 15.5.b). Cette méthode est décrite au chapitre 4, *Forces intermoléculaires et propriétés des solvants*.

Mécanisme

Compte tenu de la classe (primaire) de l'halogénoalcane, le mécanisme est bimoléculaire ($\text{S}_{\text{N}}2$) et est présenté figure 15.6 sur le cas de l'exemple de la figure 15.5.a.

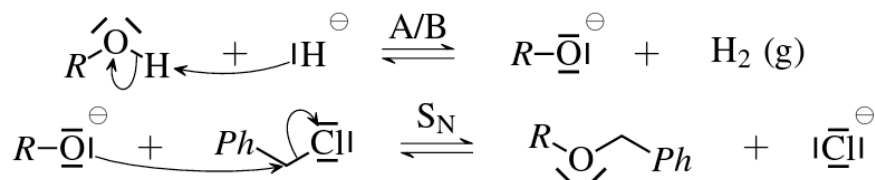
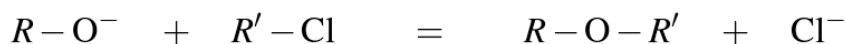


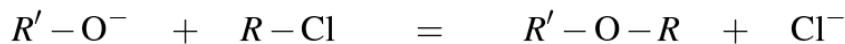
FIGURE 15.6 – Mécanisme de la synthèse de WILLIAMSON des éthers-oxydes

Cas des éthers-oxydes dissymétriques

Les principes généraux développés dans la partie précédente (action d'un alcoolate sur un halogénoalcane, et de façon plus générale sur un atome de carbone portant un bon groupe partant) appliqués à la préparation d'un éther dissymétrique de formule générale $\text{R}-\text{O}-\text{R}'$ conduisent à deux possibilités de synthèse :



ou :



Le choix optimal est celui qui permettra de limiter au maximum les réactions parasites. La réaction à éviter ici est la réaction d'élimination où l'alcoolate joue le rôle de base forte qui effectue une élimination sur le substrat halogénoalcane. Deux facteurs sont à analyser : le choix de l'alcoolate et le choix de l'halogénoalcane.

Un alcoolate primaire est moins basique qu'un alcoolate secondaire lui-même moins basique qu'un alcoolate tertiaire. D'autre part, la gêne stérique croissante dans la séquence primaire/secondaire/tertiaire explique que la nucléophilie décroît dans la même séquence. Ainsi, l'analyse de la réactivité comparée des alcoolates conduit à privilégier le choix d'un alcoolate primaire pour favoriser les substitutions par rapport aux éliminations.

Néanmoins, l'étude de la réactivité des halogénoalcanes montre qu'un halogénoalcane tertiaire subit essentiellement des réactions d'élimination. C'est **ce facteur** qui **l'emporte** pour choisir le protocole à suivre pour préparer un éther dissymétrique : on utilise de préférence des **halogénoalcanes primaires** et l'alcoolate est choisi pour satisfaire la formule recherchée. Certaines conditions opératoires spécifiques (réactifs particuliers, basses ou très basses températures) ont été développées pour limiter au maximum les réactions d'élimination. Dans le cas des alkylaryléthers, le seul choix possible est la réaction d'un ion phénolate sur l'halogénoalcane correspondant car les atomes de carbone des noyaux aromatiques subissent très difficilement des réactions de substitution nucléophile.

Formation d'époxydes

Les époxydes sont des éthers cycliques où il existe un cycle comprenant deux atomes de carbone et un atome d'oxygène. Ces substrats sont très intéressants en synthèse organique du fait de leur réactivité élevée vis-à-vis d'un grand nombre de réactifs nucléophiles (organométalliques, ions cyanure, amines). Les époxydes peuvent être obtenus par traitement en milieu basique des halohydrines (chlorhydrines ou bromhydrines), alcools α -halogénés (le carbone voisin de la fonction alcool porte un atome d'halogène, chlore ou brome). Les halohydrines

peuvent être obtenues par addition de l'acide hypochloreux Cl-OH ou hypobromeux Br-OH sur un alcène C=C.

La fonction hydroxyle d'une halohydrine est **plus acide** que celle d'une fonction alcool : cela est dû à la présence d'un **atome électronégatif** (halogène). L'hydroxyde de potassium est une base assez forte pour déprotoner l'halohydrine et former l'anion correspondant. Il se produit alors une substitution nucléophile intramoléculaire (voir figure 15.7) comparable à celle (intermoléculaire) observée dans les synthèses de WILLIAMSON.

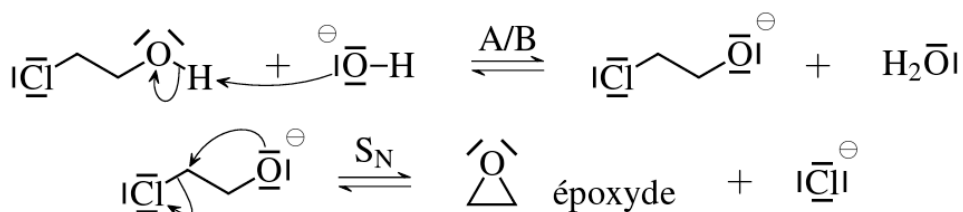


FIGURE 15.7 – Cyclisation d'une halohydrine

La seconde étape étant de mécanisme S_N2, la stéréochimie de l'époxyde formée est déterminée par la stéréochimie de l'halohydrine initiale (voir figure 15.8).

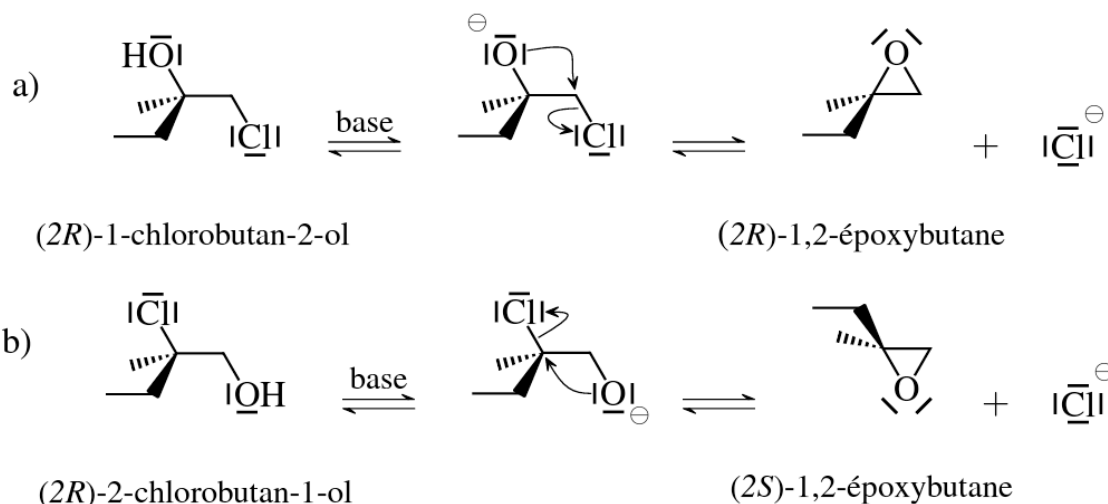


FIGURE 15.8 – Formation d'un époxyde chiral à partir d'un énantiomère d'une halohydrine

Dans le cas a), le carbone stéréogène n'est pas concerné par la substitution nucléophile et sa stéréochimie n'est pas modifiée. Dans le cas b), le carbone stéréogène subit une substitution nucléophile S_N2 ce qui se traduit ici par une inversion du descripteur stéréochimique.

2 Activation électrophile : principes généraux

L'objectif est toujours d'accélérer les réactions de type nucléophile/électrophile en **augmentant** par une modification de structure l'**électrophilie** du carbone concerné. Nous illustrerons cette problématique par la réactivité électrophile des alcools et des aldéhydes/cétones. Bien évidemment, de nombreuses autres fonctions chimiques peuvent être activées par des processus similaires. Il existe deux grandes méthodes :

- l'utilisation de **catalyseurs acides** qui produisent *in situ* des espèces chimiques plus réactives par **protonation** ou **complexation** ;
- la transformation des substrats initiaux en espèces **plus réactives**.

2.1 Mesure et prévision de la nucléofugacité

L'aptitude d'un atome ou groupement d'atomes à se comporter comme un bon groupe partant est aussi appelée **nucléofugacité**. Nous envisagerons ici le cas du groupement hydroxyle $-OH$ et de ses modifications qui permettront d'en améliorer la nucléofugacité. En raison de la **différence d'électronégativité** entre l'atome de carbone et l'atome d'oxygène, la **liaison** carbone-oxygène est **polarisée** : $^{+\delta}C - O^{-\delta}$. Une rupture hétérolytique de la liaison $C-O$ est envisageable, l'atome d'oxygène emportant avec lui les électrons de la liaison. Dans ce processus, l'**ion hydroxyde** HO^- est le **groupe nucléofuge**.

La vitesse de rupture de la liaison est liée à la polarisabilité de la liaison. S'il est difficile, *a priori*, d'évaluer la polarisabilité d'une liaison, la « culture » des chimistes leur permet de déterminer les bons groupes partants et il est possible de rationaliser ce domaine avec les éléments suivants :

- Toutes choses égales par ailleurs, la **polarisabilité** d'un atome et des liaisons dans lesquelles il est engagé **croît** quand on **descend dans la classification périodique**. Ceci permet de rationaliser la constatation expérimentale que les iodoalcane réagissent plus vite avec les nucléophiles que les bromoalcane correspondants.
- Il existe une corrélation empirique (approximative) entre l'aptitude d'un groupe partant et la faible basicité de celui-ci. En général, en manipulant avec quelques précautions cet outil, il est raisonnable de penser qu'un **groupe partant** qui est **faiblement basique est un bon groupe partant**. Par exemple, l'ion méthylsulfate de formule $CH_3OSO_3^-$ qui est le groupe partant lorsque le sulfate de diméthyle réagit avec un nucléophile est une base très faible : le sulfate de diméthyle réagit facilement avec les nucléophiles. En revanche, il est difficile de faire réagir un éther avec un nucléophile car dans ce cas le groupe partant est un alcoolate qui est une base forte.

Dans le cas des alcools, le nucléofuge OH^- peut être comparé au nucléofuge H_2O . L'expérience montre, en accord avec la remarque précédente, que l'eau est un meilleur nucléofuge que l'ion hydroxyde. L'analyse des pK_A ($pK_A(H_3O^+/H_2O) = 0$, $pK_A(H_2O/HO^-) = 14$) nous indique que le processus est plus rapide avec le nucléofuge eau qu'avec le nucléofuge ion hydroxyde (figure 15.9).

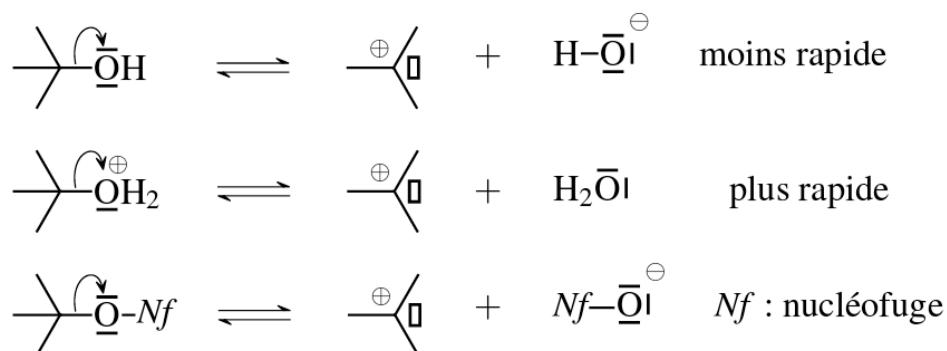


FIGURE 15.9 – Divers groupes nucléofuges pour des substrats dérivant des alcools

Ainsi, pour accélérer les réactions où l'alcool joue le rôle de substrat de substitution nucléophile ou de β -élimination, la formation préalable d'un ion alkyloxonium par acidification du milieu réactionnel est une méthode de choix. Nous établirons dans la suite que d'autres groupes nucléofuges peuvent être préparés par une modification du groupe hydroxyle.

2.2 Activation *in situ*

Propriétés basiques des alcools et des carbonylés

L'utilisation d'un milieu acide se traduit par la possibilité de protonation des espèces moléculaires (alcools, aldéhydes, cétones).

Les alcools

Un doublet non liant porté par l'atome d'oxygène du groupe hydroxyle peut capter un proton : les alcools et les phénols sont des **bases**. Avec les propriétés indiquées à la partie 1., les alcools et les phénols sont donc des **ampholytes**.

Les alcools $R-OH$ et les phénols $Ar-OH$ sont des espèces amphotères dont les acides conjugués sont les ions alkyloxonium $R-\overset{\oplus}{O}H_2$ et aryloxonium $Ar-\overset{\oplus}{O}H_2$ respectivement et dont les bases conjuguées sont les ions alcoolate $R-O^-$ et phénolate $Ar-O^-$.

Les ions $R-\overset{\oplus}{O}H_2$ sont considérés comme des dérivés substitués de l'ion oxonium (H_3O^+), les règles de nomenclature utilisées pour leur dénomination sont identiques à celles employées pour les ions ammonium ou phosphonium. Ainsi, l'ion méthyloxonium désigne le composé de formule $CH_3-\overset{\oplus}{O}H_2$. Les valeurs des pK_A des différents couples sortent du domaine de l'eau et sont des valeurs approchées obtenues par une mesure réalisée dans un solvant non aqueux. La table 15.4 donne quelques valeurs de pK_A dans l'eau à 25 °C.

Formule de l'acide	Formule de la base	pK_A à 25 °C
$Ar-\overset{\oplus}{O}H_2$	$Ar-OH$	-6
$R_3C-\overset{\oplus}{O}H_2$	R_3C-OH	-2
$R_2CH-\overset{\oplus}{O}H_2$	R_2CH-OH	-2
$RCH_2-\overset{\oplus}{O}H_2$	RCH_2-OH	-2

TABLE 15.4 – pK_A ramenés au solvant eau des ions alkyloxonium et aryloxonium

Ces valeurs indiquent que dans l'eau, les ions alkyloxonium et phényloxonium sont des acides forts. L'évolution des constantes d'acidité des différents couples ion alkyloxonium/alcool avec la classe de l'alcool est d'interprétation délicate.

Les carbonylés

La présence de doublets non liants portés par l'atome d'oxygène de la liaison double $C=O$ confère aux aldéhydes et cétones des **propriétés basiques** (figure 15.10). Dans le cas de la propanone, la valeur négative du pK_A de l'acide conjugué de la propanone, donc non mesurable dans le solvant eau traduit le fait que les aldéhydes et les cétones sont des **bases très faibles**, difficilement protonables.

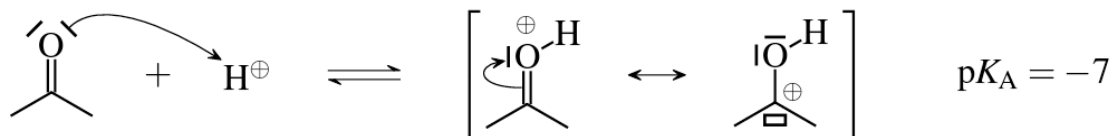


FIGURE 15.10 – Protonation de la propanone

Tout élément structural qui tend à stabiliser la charge positive favorise la protonation : la benzophénone protonée ($Ph-\overset{+}{C}OH-Ph$) est un acide moins fort que la propanone protonée. Les aldéhydes et les cétones ne sont donc que **faiblement protonés**, même dans les milieux très acides ; cependant, la forme protonée est considérablement plus électrophile que l'espèce non protonée : une des deux écritures mésomères en rend compte en faisant apparaître une case vacante sur l'atome de carbone de la fonction carbonyle. Même en très faible concentration dans le milieu réactionnel, c'est cette forme **beaucoup plus réactive** qui réagit avec les nucléophiles et explique l'accélération des réactions d'addition nucléophile sur les carbonyles en milieu acide. Ainsi les milieux acides favorisent les additions nucléophiles sur le carbone du groupe carbonyle. L'atome d'oxygène de la fonction carbonyle se comporte comme une base de BRÖNSTED (affinité pour le solvant protoné) et une base de LEWIS (qui possède un doublet disponible). Il réagit avec les acides (de BRÖNSTED et de LEWIS). Cette réaction fait croître l'électrophilie de l'atome de la fonction carbonyle : on parle alors d'**assistance électrophile** des protons et de façon plus générale d'assistance électrophile des acides de LEWIS (*vide infra*).

Propriétés complexantes des alcools et des carbonyles

Les alcools et carbonyles, où les atomes d'oxygène sont porteurs de doublets non liants se comportent comme des bases de LEWIS et peuvent donc réagir avec un acide de LEWIS, par exemple les cations métalliques (Zn^{2+} et les molécules comportant une case vacante comme BF_3). Il est possible d'obtenir des résultats d'activation comparable à ceux de la protonation en utilisant ces électrophiles qui jouent le rôle de catalyseurs.

Conséquences de la protonation

La protonation d'un alcool substitue au groupe partant OH^- le groupe partant H_2O . Dans l'espèce qui réagit avec un nucléophile, la liaison $C-\overset{+}{O}H_2$ est plus polarisée et polarisable que la liaison $C-OH$. En conséquence, les alcools protonés réagissent beaucoup plus vite avec les nucléophiles. Cela explique l'activation des alcools par protonation. Les carbonyles protonés sont notablement plus électrophiles que les carbonyles correspondants : les deux écritures mésomères possibles pour décrire l'espèce protonée décrivent de façon comparable la forme protonée. Le déficit sur l'atome de carbone est donc beaucoup plus important dans la forme protonée et cela se traduit par une réactivité accrue à l'égard des nucléophiles.

2.3 Exaltation du caractère nucléofuge du groupe partant

Le principe est de procéder à un **aménagement fonctionnel** : pour obtenir une réactivité accrue, une transformation chimique adéquate remplace le groupe partant $-OH$ par un meilleur groupe partant. Le groupe modifié est le groupe hydroxyle présent dans la fonction alcool.

Utilisation d'esters sulfoniques

De nombreux nucléophiles peuvent réagir avec l'atome de carbone de la fonction alcool, à condition que le groupe hydroxyle, faible nucléofuge, soit préalablement transformé en un **meilleur nucléofuge**. Une méthode usuelle moderne, efficace, consiste à faire réagir l'alcool avec le chlorure d'un acide sulfonique.

Les acides sulfoniques et leurs esters

Les acides sulfoniques contiennent le groupe caractéristique $-\text{SO}_3\text{H}$ dont la formule de LEWIS est détaillée à la figure 15.11.

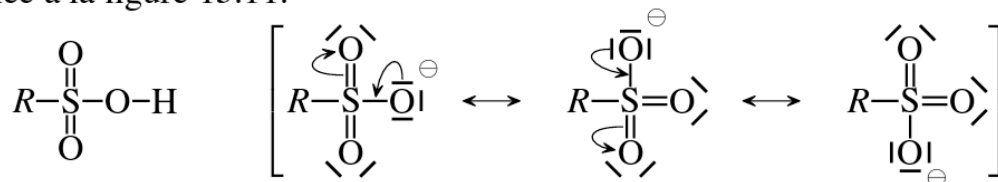


FIGURE 15.11 – Formule de LEWIS d'un acide sulfonique et de sa base conjuguée

Les acides sulfoniques sont des **acides forts** (plus forts que l'acide chlorhydrique). Ils sont solubles dans de nombreux solvants utilisés en chimie organique, surtout lorsque la partie organique comporte de nombreux atomes de carbone. L'acide *para*-toluènesulfonique (noté par l'acronyme *APTS*) est couramment utilisé comme catalyseur acide. Il est soluble dans les solvants organiques très peu polaires comme le toluène. Le caractère acide s'explique par la grande délocalisation de la charge négative dans la base conjuguée : il est possible d'écrire trois formules mésomères de l'anion (voir figure 15.11). En admettant la relation empirique entre la nature de la base et la nucléofugacité du groupe partant, nous ne sommes pas surpris du caractère **très bon groupe partant** des alkyl- et arylsulfonates. Les acides sulfoniques (et les esters correspondants) souvent utilisés en chimie organique sont indiqués à la figure 15.12.

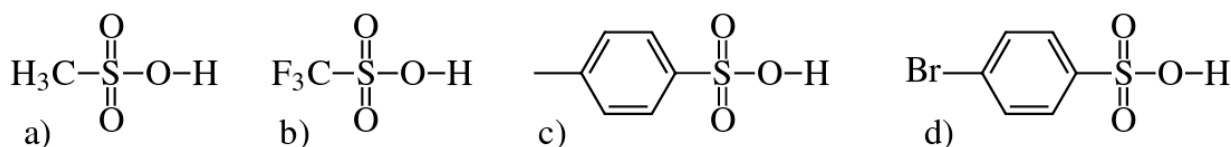


FIGURE 15.12 – Acides sulfoniques usuels en chimie organique

La nomenclature des acides sulfoniques fait précéder le suffixe "sulfonique" du nom en nomenclature officielle de l'hydrocarbure dont est issu le groupement alkyle ou aryle auquel le groupe caractéristique $-\text{SO}_3\text{H}$ est lié. L'acide a) est nommé acide méthanesulfonique et les esters correspondants sont les méthanesulfonates d'alkyle ou d'aryle, nommés aussi **mésylates** notés $-\text{OMs}$. L'acide b) est nommé acide trifluorométhanesulfonique et les esters correspondants sont les trifluorométhanesulfonates d'alkyle ou d'aryle, nommés aussi **triflates** notés $-\text{OTf}$. L'acide c) est nommé acide *para*-toluènesulfonique et les esters correspondants sont les *para*-toluènesulfonates d'alkyle ou d'aryle, nommés aussi **tosylates** notés $-\text{OTs}$. L'acide d) est nommé acide *para*-bromobenzènesulfonique et les esters correspondants sont les *para*-bromobenzènesulfonates d'alkyle ou d'aryle, nommés aussi **brosylates** notés $-\text{OBs}$. L'ion trifluorométhanesulfonate est un excellent groupe partant, dû à la présence des atomes de fluor très électronégatifs, qui stabilisent très bien la charge négative de l'anion.

Préparation des esters sulfoniques

Ils sont obtenus en faisant réagir les alcools avec les chlorure des acides sulfoniques correspondants, c'est-à-dire les structures où le groupe hydroxyle est remplacée par un atome de chlore. La réaction a lieu en présence d'une base comme la pyridine, dont le rôle exact ne se limite pas au caractère basique. Le mécanisme général simplifié est indiqué à la figure 15.13. On reconnaît les étapes-clés d'addition nucléophile (A_N) sur la double liaison $S=O$ et d'élimination (E) avec départ du groupe partant ion chlorure.

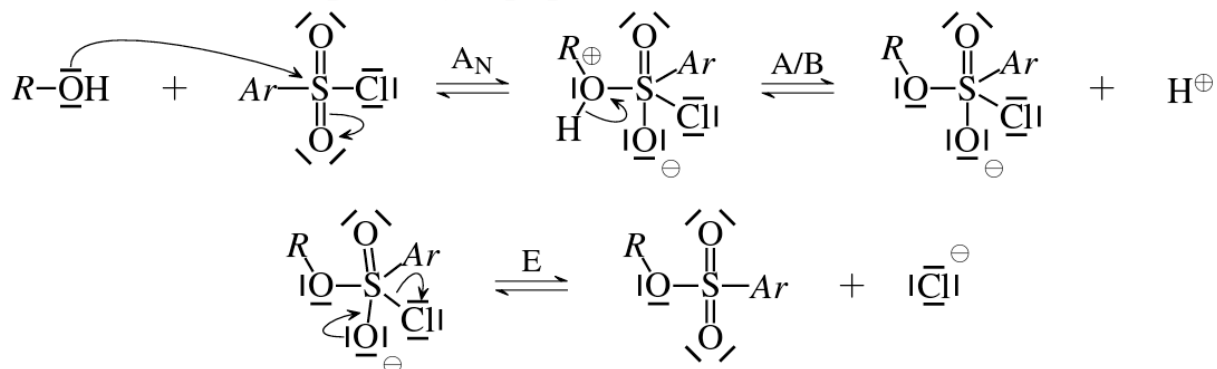


FIGURE 15.13 – Mécanisme général de formation des esters sulfoniques

Dans les conditions opératoires choisies, la pyridine joue le rôle d'une base. Elle réagit avec l'acide chlorhydrique libéré pour conduire au chlorure de pyridinium (PyH^+ , Cl^-) qui précipite sous forme solide. Ainsi l'ion chlorure est en concentration très faible et ne peut jouer le rôle de nucléophile vis-à-vis de l'ester sulfonique formé.

Déroulement stéréochimique

Lors de la réaction, la configuration de l'atome de carbone stéréogénique n'est pas modifiée (figure 15.14).

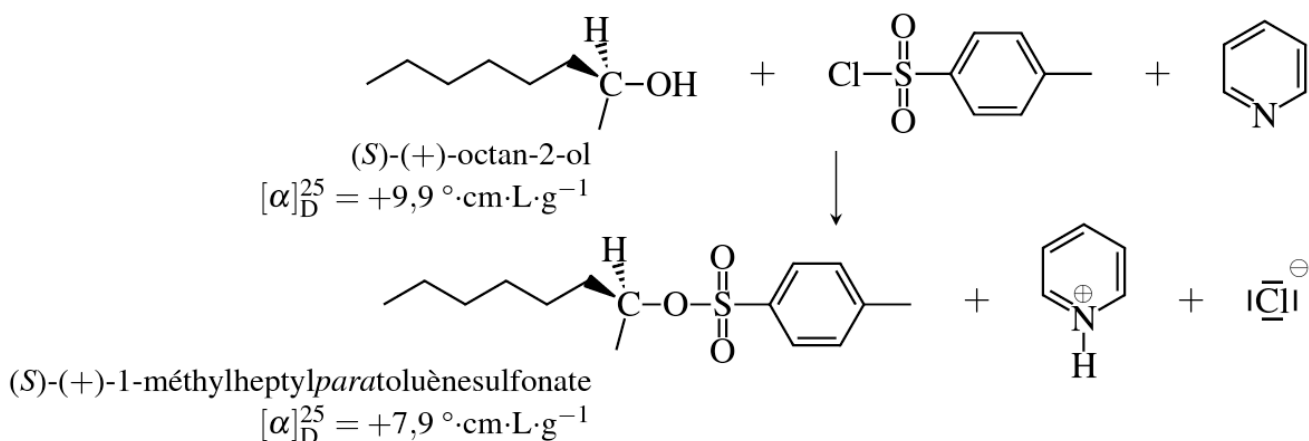


FIGURE 15.14 – Formation d'un alkyl-*para*-toluènesulfonate optiquement actif

L'alkyl-*para*-toluènesulfonate formé est un excellent substrat de la substitution nucléophile, en milieu acide, neutre ou basique. Un exemple est proposé figure 15.15.

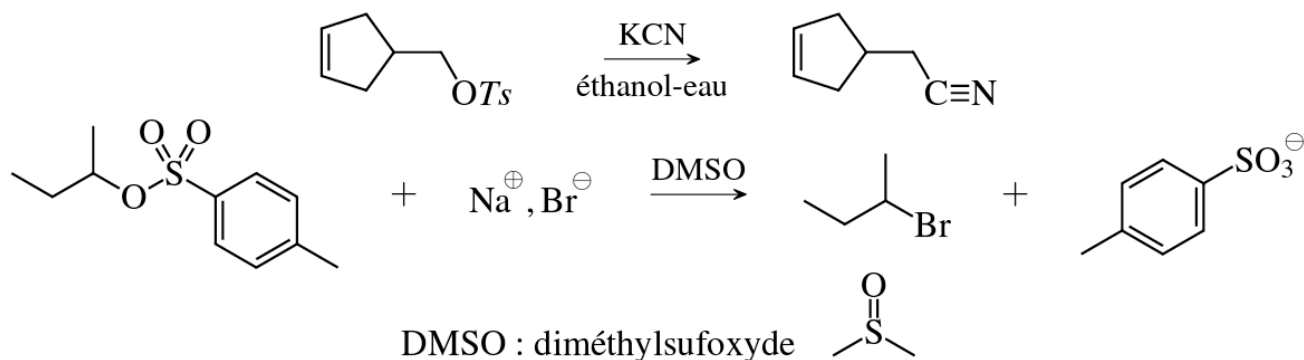


FIGURE 15.15 – Substitutions nucléophiles sur un alkyl-*para*-toluènesulfonate

Synthèse d'halogénoalcanes par des réactifs spécifiques

Il existe d'autres alternatives moins coûteuses que le passage par les esters sulfoniques. L'utilisation de réactifs spécifiques permet de préparer dans des conditions de pH contrôlées (pas trop acides) les dérivés chlorés ou bromés à partir des alcools correspondants, sans risque de modifications de la chaîne carbonée. Les résultats de ce paragraphe ne sont pas exigibles et sont présentés à titre de compléments.

Utilisation de composés phosphorés

Les alcools ($R-OH$) sont convertis en chloroalcanes ($R-Cl$) par le trichlorure de phosphore PCl_3 et en bromoalcanes ($R-Br$) par le tribromure de phosphore PBr_3 .

Deux exemples de réaction sont proposés figure 15.16.

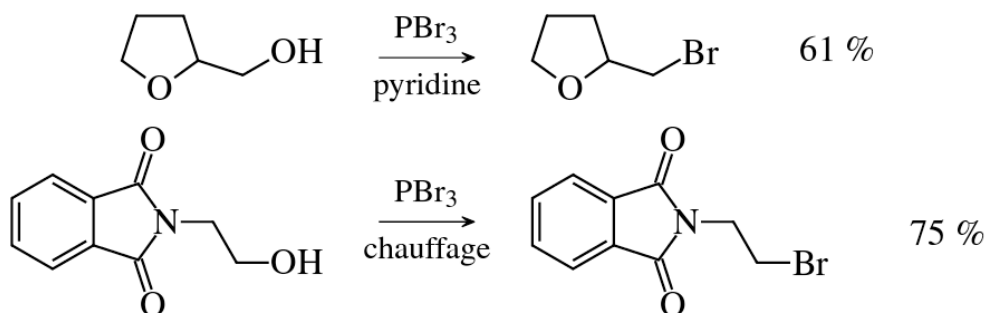


FIGURE 15.16 – Conversion d'alcools en halogénoalcanes par le tribromure de phosphore

L'équation-bilan de la transformation est :



Le mécanisme postulé (figure 15.17) est corroboré par le fait que l'intermédiaire $P(OR)_3$ peut être isolé si la réaction est effectuée en présence d'une base. D'autre part, traité par l'acide bromhydrique, cet intermédiaire conduit à l'acide phosphoreux (H_3PO_3) et au bromoalcane. Ce mécanisme est assez compliqué ; des données spectroscopiques (RMN) montrent que l'acide phosphoreux (H_3PO_3) possède une liaison $P-H$, ce qui justifie le choix de la structure développée de l'acide phosphoreux.

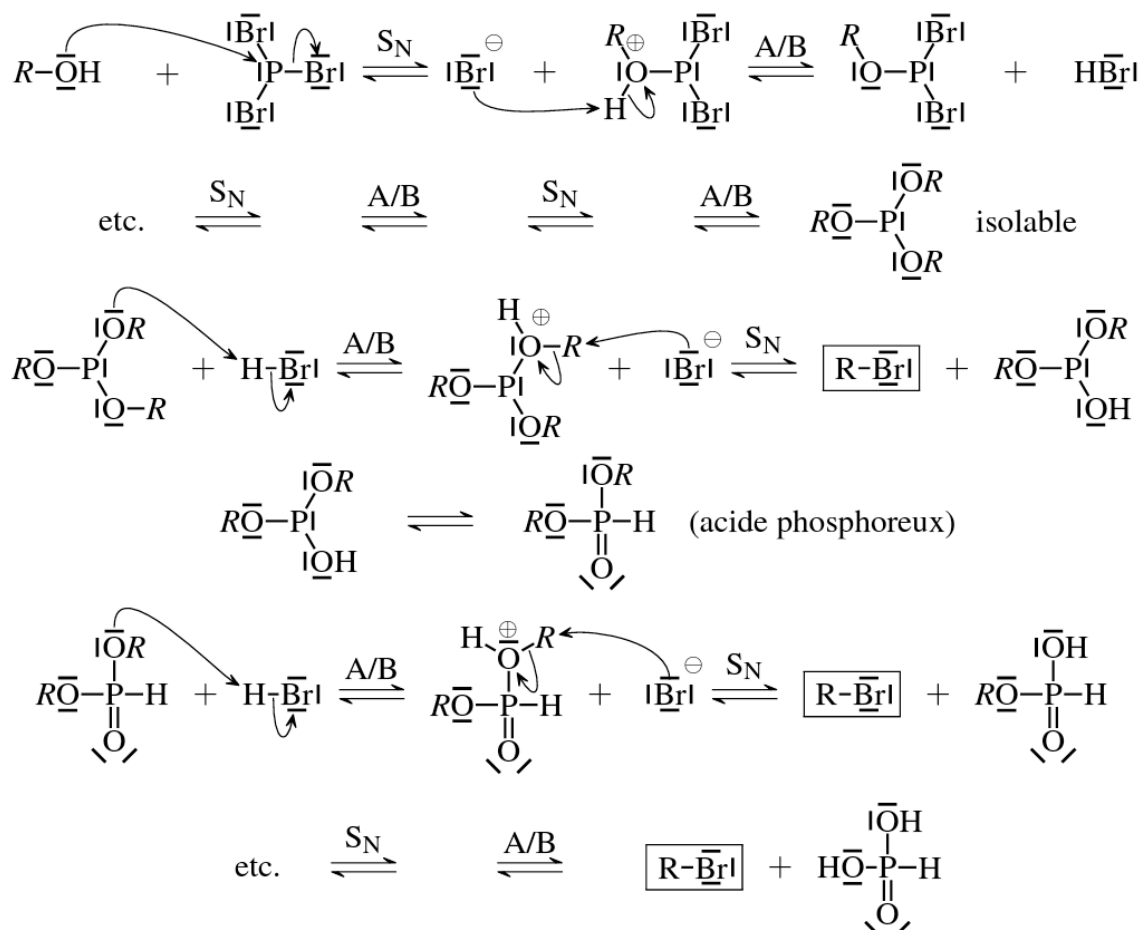


FIGURE 15.17 – Mécanisme de conversion d'un alcool en bromoalcane par PBr_3

Utilisation de composés soufrés

Le chlorure de thionyle, de formule $SOCl_2$ permet la transformation des alcools en halogénoalcanes selon l'équation-bilan :



L'intérêt de ce réactif est de **ne pas induire de transposition** de la chaîne carbonée (modification de la connectivité de la chaîne carbonée). La réaction commence par la formation d'un chlorosulfite qui a pu être isolé : le mécanisme est précisé à la figure 15.18.

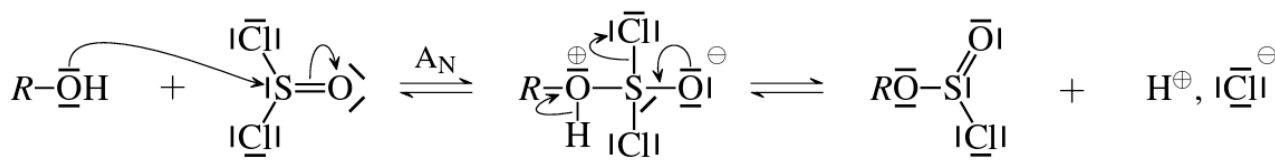


FIGURE 15.18 – Mécanisme de la formation d'un chlorosulfite d'alkyle

Le déroulement ultérieur de la réaction dépend du solvant utilisé. **Dans le dioxane**, il est souvent observé une **réétention de configuration** qui s'explique par une **substitution nucléophile interne** (voir figure 15.19, mécanisme a). Ce mécanisme est noté S_Ni (substitution nucléophile interne). En **présence d'ions chlorure** ajoutés au milieu réactionnel ou d'une amine tertiaire (pyridine), on observe une **inversion de configuration** : la réaction suit un mécanisme S_N2 classique (voir figure 15.19, mécanisme b).

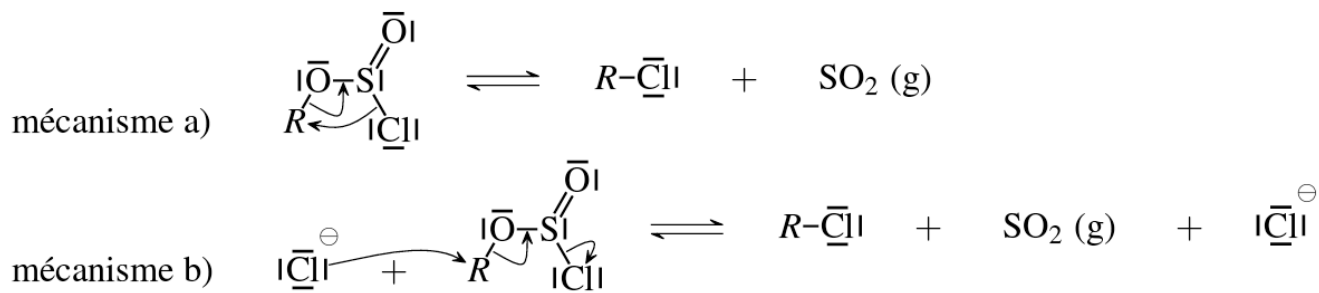


FIGURE 15.19 – Mécanisme de substitution nucléophile du chlorosulfite

Le déroulement de la réaction est différent dans un solvant basique comme la pyridine

3 Activation électrophile des alcools

3.1 Déshydratation acido-catalysée des alcools

Déshydratation intramoléculaire

Les alcools dont au moins un atome de carbone β est porteur d'un atome d'hydrogène perdent une molécule d'eau en milieu acide par une **réaction de β -élimination**. Les alcools tertiaires réagissent même en présence de traces d'acides, tandis que les alcools secondaires et primaires réagissent plus difficilement.

Les acides les plus souvent utilisés pour réaliser la déshydratation des alcools sont les **acides sulfurique et phosphorique**. Les anions de ces acides sont peu nucléophiles et les réactions de substitutions nucléophiles éventuellement concurrentes ne sont pas observées. Lorsque la réaction permet la formation de plusieurs alcènes régioisomères, la **règle de ZAITSEV** s'applique. Dans le cas de la déshydratation des alcools, cette règle peut se justifier par un critère thermodynamique : **l'alcène majoritairement obtenu est le plus stable** (le plus substitué dans le cas d'un alcène ne présentant pas de facteur de stabilisation particulier). Des exemples de réactions sont proposés figure 15.20.

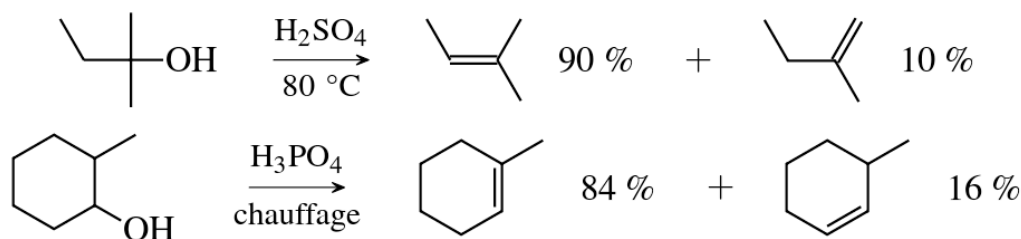


FIGURE 15.20 – Réactions de déshydratation des alcools

Mécanisme dans le cas d'un alcool tertiaire

Le mécanisme de déshydratation d'un alcool tertiaire est présenté figure 15.21 dans le cas de la régiosélectivité suivant la règle de ZAITSEV. L'acide protone l'alcool afin de former l'ion alkyloxonium, porteur d'un groupe nucléofuge.

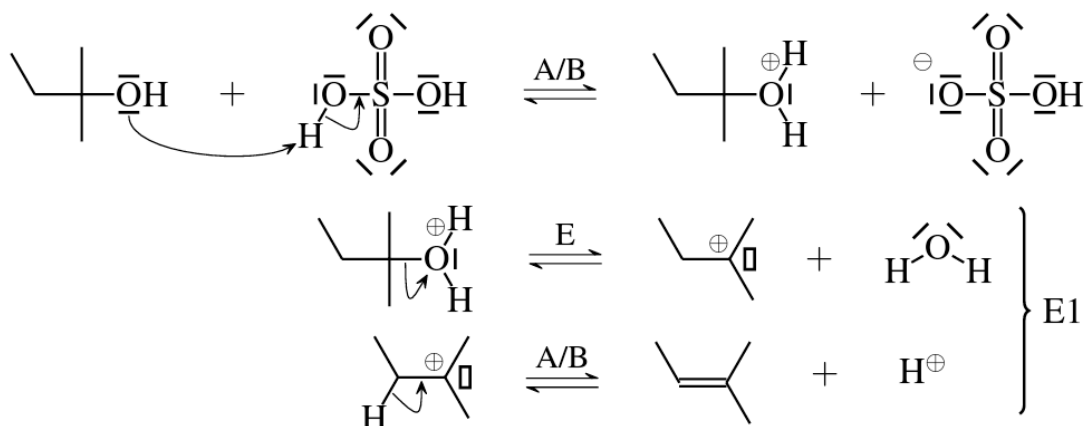


FIGURE 15.21 – Mécanisme de la réaction de déshydratation d'un alcool tertiaire

Afin de favoriser la réaction de β -élimination (déshydratation), une **température élevée** est souvent **préférable**. L'acide sulfurique ou phosphorique est utilisé pur, afin de limiter la présence d'eau dans le milieu réactionnel. Inversement, pour favoriser la réaction d'hydratation des alcènes (réaction inverse de l'élimination), le chauffage doit être plus modéré, et surtout l'apport d'eau doit être conséquent (utilisation d'acide sulfurique à 50 %).

En raison du passage par un intermédiaire carbocationique, **des transpositions ont lieu** lors de la déshydratation des alcools tertiaires. Dans le cas des alcools secondaires et primaires, un mécanisme bimoléculaire E2 peut être envisagé, mais n'est pas présenté dans le cadre de cet ouvrage.

Réaction de déshydratation conduisant à des éthers-oxydes

La déshydratation des alcools primaires en alcènes ne conduit en général qu'à de très faibles rendements. En effet, dans les conditions opératoires utilisées, la **réaction** de déshydratation a préférentiellement lieu **entre deux fonctions hydroxyle** : cette réaction peut être intermoléculaire (entre deux molécules différentes) ou intramoléculaire dans le cas de molécules possédant au moins deux fonctions hydroxyle ; il y a dans ce cas cyclisation. Des exemples sont présentés figure 15.22. Dans certains cas, les alcools secondaires peuvent aussi donner lieu à la formation d'un éther plutôt qu'à une réaction d'élimination pour donner un alcène.

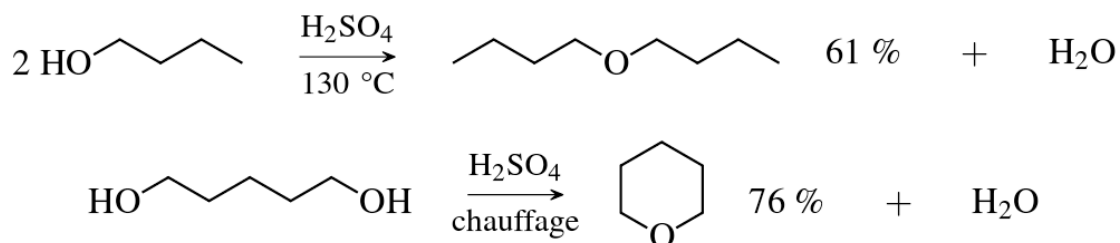


FIGURE 15.22 – Déshydratation d'alcools primaires conduisant à des éthers-oxydes

La réaction n'est que rarement intéressante du point de vue synthétique. Le mécanisme est une **substitution nucléophile bimoléculaire** d'un ion alkyloxonium par un alcool (figure 15.23), expliquant la nécessité d'un milieu acide.

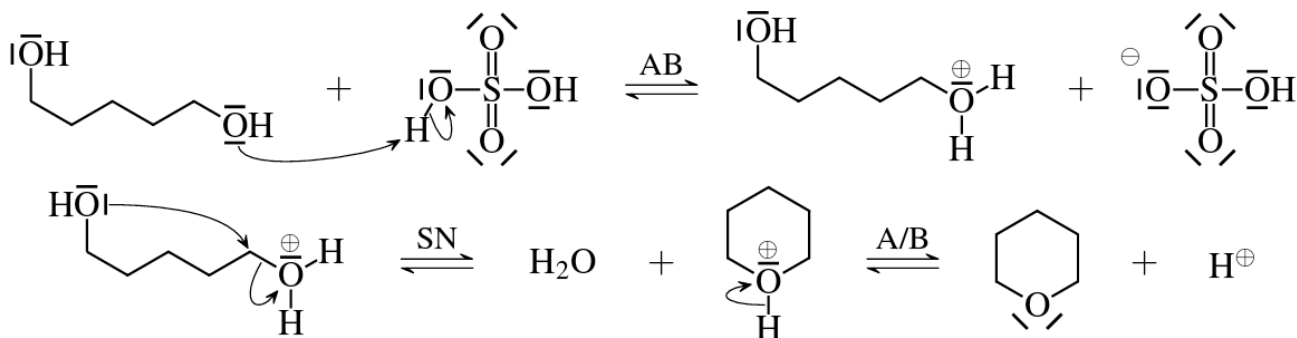
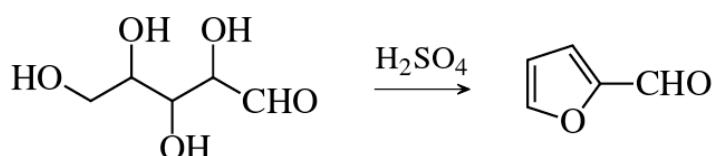


FIGURE 15.23 – Mécanisme de déshydratation d'alcools conduisant à un éther-oxyde

Exercice résolu

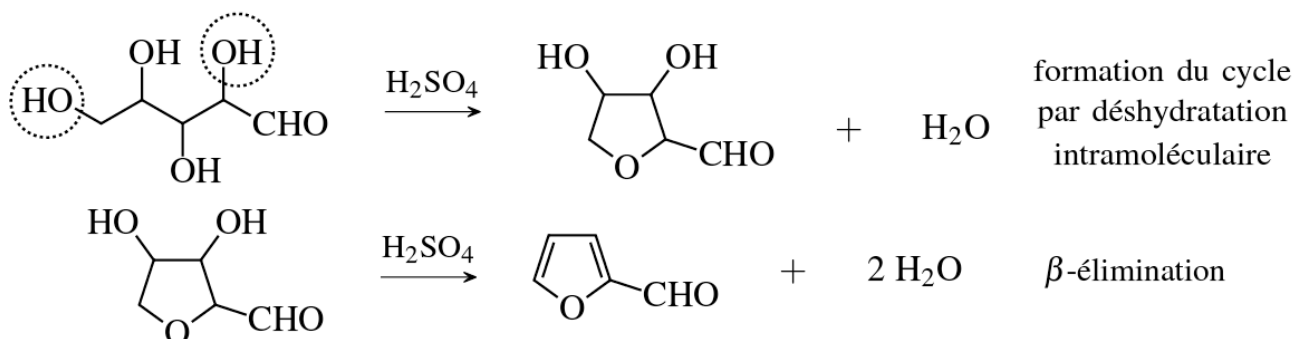
Déshydratation intramoléculaire

Proposer une explication rendant compte de la transformation ci-dessous.



Réponse :

Dans un premier temps, une réaction de déshydratation entre fonctions hydroxyle permet de former le cycle à cinq chaînons. Puis une double élimination permet de former les doubles liaisons C=C intracycliques.



3.2 Synthèse d'halogénoalcanes à partir d'alcools

Cas des alcools secondaires et tertiaires

Les alcools secondaires et tertiaires $R-OH$ réagissent rapidement avec les halogénures d'hydrogène $H-X$ pour conduire aux halogénoalcanes $R-X$.

La réaction peut être menée en utilisant directement l'halogénure d'hydrogène $H-X$ ou en le préparant *in situ* par action de l'acide sulfurique H_2SO_4 ou de l'acide phosphorique H_3PO_4 sur l'halogénure de sodium NaX correspondant. Des exemples sont proposés figure 15.24.

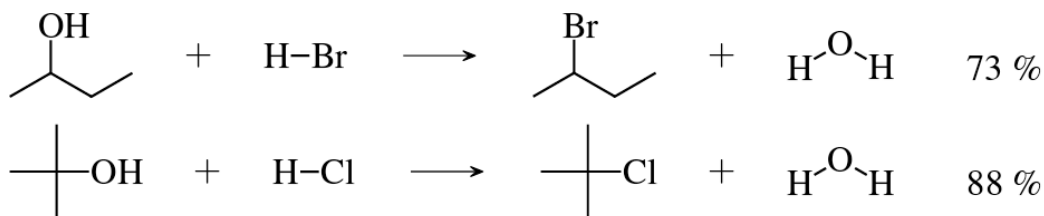


FIGURE 15.24 – Synthèse d'halogénoalcanes par action d'un halogénure d'hydrogène

La réaction est d'autant plus rapide que la classe de l'alcool est élevée et que l'ion halogénure est polarisable. En milieu neutre, l'utilisation de NaX conduit à des échecs. Ce résultat indique que **la protonation préalable de l'alcool par l'acide est essentielle**. Dans le cas des alcools tertiaires, le mécanisme est une substitution du premier ordre (figure 15.25). Dans le cas des alcools secondaires, un mécanisme du second ordre peut également être envisagé.

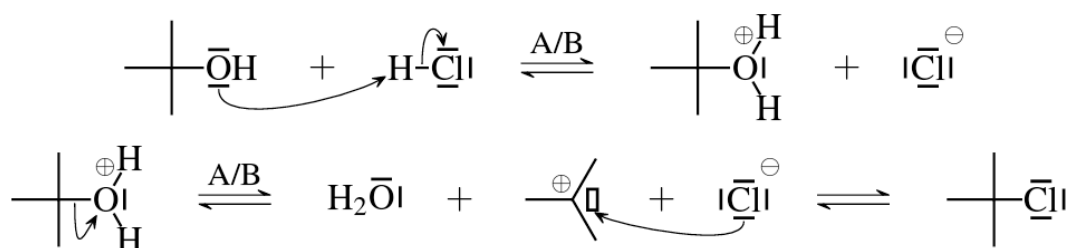


FIGURE 15.25 – Mécanisme S_N1 d'un ion chlorure sur un ion alkyloxonium

Ce mécanisme est l'inverse de celui de la réaction d'hydrolyse d'un halogénoalcanes. Ceci sera expliqué en seconde année lors de l'étude du principe de réversibilité microscopique.

Cas des alcools primaires

Les alcools primaires $R\text{-OH}$ réagissent avec les halogénures d'hydrogène H-X pour conduire aux halogénoalcanes $R\text{-X}$ mais nécessitent des conditions « dures ».

Une des conditions expérimentales possibles est un **fort chauffage** du milieu réactionnel. Un exemple est proposé figure 15.26.

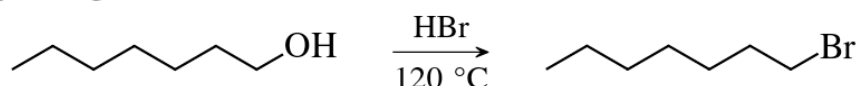


FIGURE 15.26 – Synthèse d'halogénoalcanes à partir d'un alcool primaire dans des conditions « dures »

L'halogénure d'hydrogène peut être préparé *in situ* par réaction d'un ion halogénure avec un acide minéral fort : sulfurique, phosphorique (voir figure 15.27).

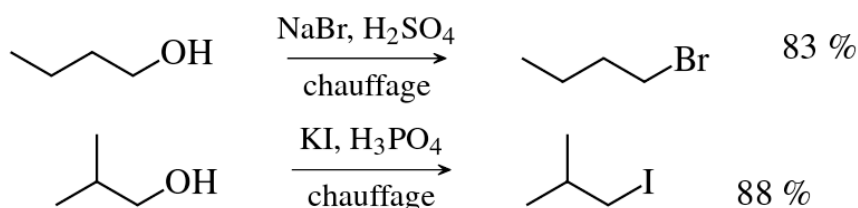


FIGURE 15.27 – Synthèses d'halogénoalcanes à partir d'un alcool primaire dans des conditions « dures »

Pour un alcool primaire, le passage par un intermédiaire carbocationique requiert une énergie d'activation trop élevée pour pouvoir être envisagé. Le mécanisme est une **substitution nucléophile bimoléculaire** (figure 15.28).

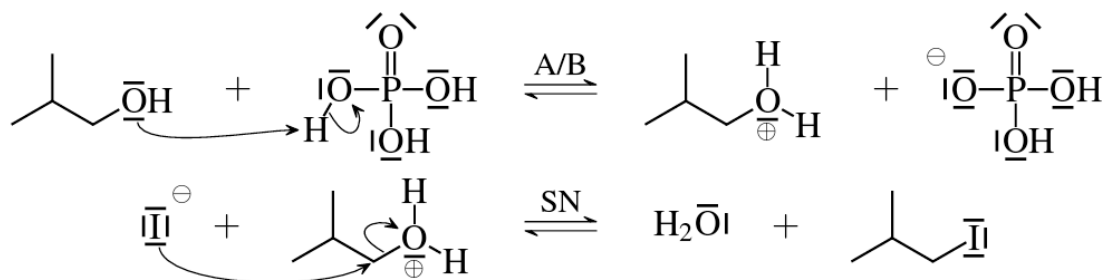


FIGURE 15.28 – Mécanisme de formation d'un halogénoalcane à partir d'un alcool primaire

La réaction de chloration n'est pas directement possible dans ces conditions. L'addition d'un **catalyseur** à une solution aqueuse concentrée d'acide chlorhydrique (12 mol·L⁻¹) est **nécessaire**. Le **chlorure de zinc(II)** ZnCl₂ joue ce rôle par formation préalable d'un adduit acide-base de LEWIS (le réactif est connu sous le nom de **réactif de LUCAS**)

3.3 Utilisations d'esters sulfoniques et composés apparentés

Exemples de réactivité

Les groupes RSO_3^- étant de très bons groupes partants, on observe la réactivité associée, c'est-à-dire la possibilité d'observer des réactions de substitution nucléophile et des réactions d'élimination; cet aspect a déjà été étudié au 2.3. La transformation d'un alcool en tosylate, puis le passage du tosylate au dérivé bromé ou iodé est une séquence qui permet de passer d'un alcool au dérivé bromé ou iodé correspondant (voir figure 15.29).

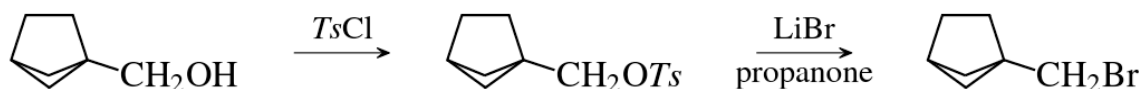


FIGURE 15.29 – Transformation d'un alcool en dérivé bromé

L'utilisation de bases fortes encombrées favorise les réactions d'élimination (voir figure 15.30)

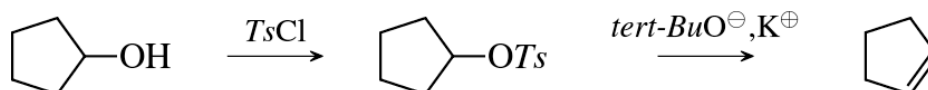


FIGURE 15.30 – Utilisation d'un ester sulfonique pour transformer un alcool en alcène

Utilisation d'un sulfate de dialkyle comme électrophile

Lors d'une synthèse de WILLIAMSON, l'halogénoalcane $R-X$, réactif électrophile coûteux, peut être remplacé par un **sulfate de dialkyle** $R-OSO_3R$ moins coûteux. Le nucléofuge X^- est remplacé par le nucléofuge $R-OSO_2-O^-$, **très polarisable et peu basique**. Un exemple est proposé figure 15.31.

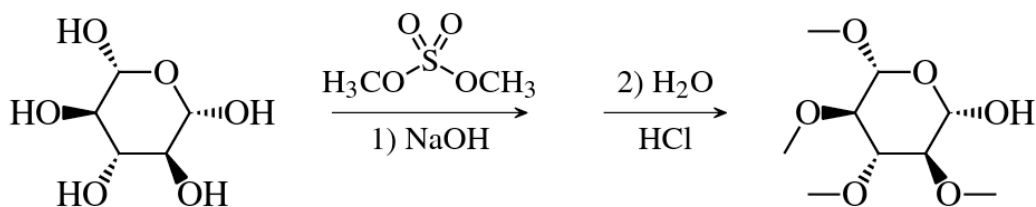


FIGURE 15.31 – Synthèse de WILLIAMSON à partir d'un sulfate de dialkyle

Le **sulfate de diméthyle** permet d'effectuer les **méthylations d'alcools**. Mais cet exemple illustre aussi la **chimiosélectivité** de la réaction : le groupe -OH lié à l'atome de carbone qui porte aussi un oxygène n'appartient pas à une fonction alcool mais à une fonction hémiacétal dont l'étude sera faite dans la suite du cours. Ce groupe -OH n'est pas alkylé lors de la réaction. Le mécanisme de la réaction est de nouveau une **substitution nucléophile bimoléculaire** (figure 15.32).

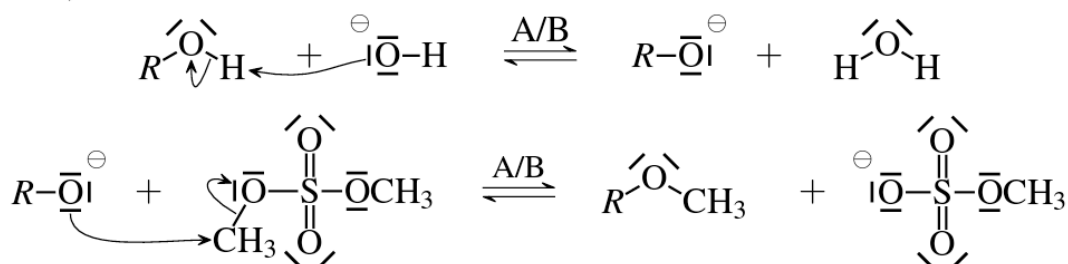


FIGURE 15.32 – Mécanisme de la synthèse de WILLIAMSON à partir d'un sulfate de dialkyle


4 Activation électrophile des carbonyles

Cet aspect de la réactivité des carbonyles est illustré par les réactions d'acétalisation.

4.1 Équation de réaction et exemples

Les aldéhydes réagissent avec une (ou deux) molécule(s) d'alcool (ou un diol) en milieu acide pour former un **hémiacétal** ou un **acétal**. Les réactions comparables se produisent avec les cétones pour conduire à un hémicétal (un cétal). Il n'est pas toujours aisé d'isoler les héli(a)cétals.

La formation des (a)cétals est une des rares réactions de la chimie organique qui soit sous **contrôle thermodynamique**. L'écriture de son équation est en général proposée avec le formalisme des réactions en équilibre (signe $=$), voir figure 15.33.

 L'usage ne distingue pas toujours hémiacétal et hémicétal, acétal et cétal. Le terme acétal est parfois utilisé pour désigner un cétal.

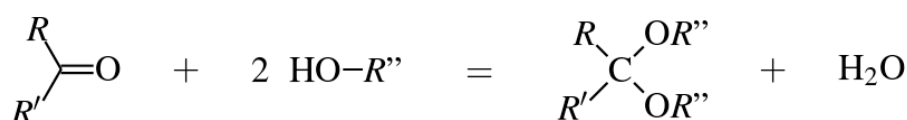


FIGURE 15.33 – Équation de l'équilibre de formation d'un (a)cétal

Deux exemples avec deux molécules d'alcool, et avec l'éthane-1,2-diol, diol couramment utilisé, sont présentés à la figure 15.34.

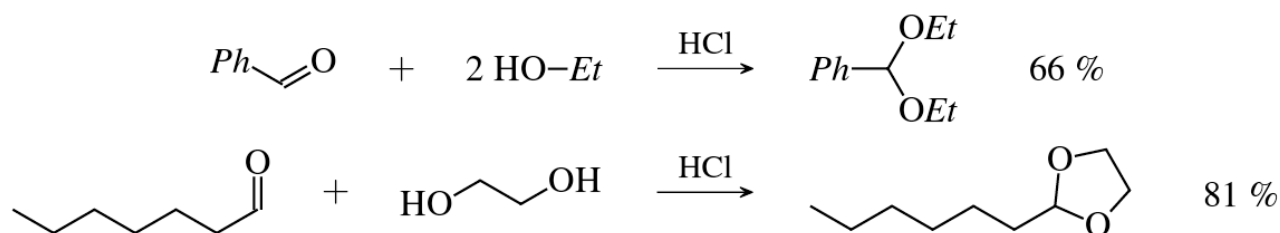


FIGURE 15.34 – Réactions de formation d'un acétal

La réaction nécessite l'emploi d'un **catalyseur acide**. L'acide *para*-toluènesulfonique est très souvent utilisé : c'est un acide très fort, soluble dans de nombreux milieux organiques, d'un emploi aisé car sous forme solide. La réaction étant sous contrôle thermodynamique, l'amélioration du rendement peut être obtenue par les techniques usuelles de déplacement des équilibres chimiques. La réaction est en général athermique (elle n'échange pas de transfert thermique avec le milieu extérieur). La conséquence est la quasi-indépendance de la constante d'équilibre avec le paramètre température : la modification de la température ne permet pas de déplacer cet équilibre.

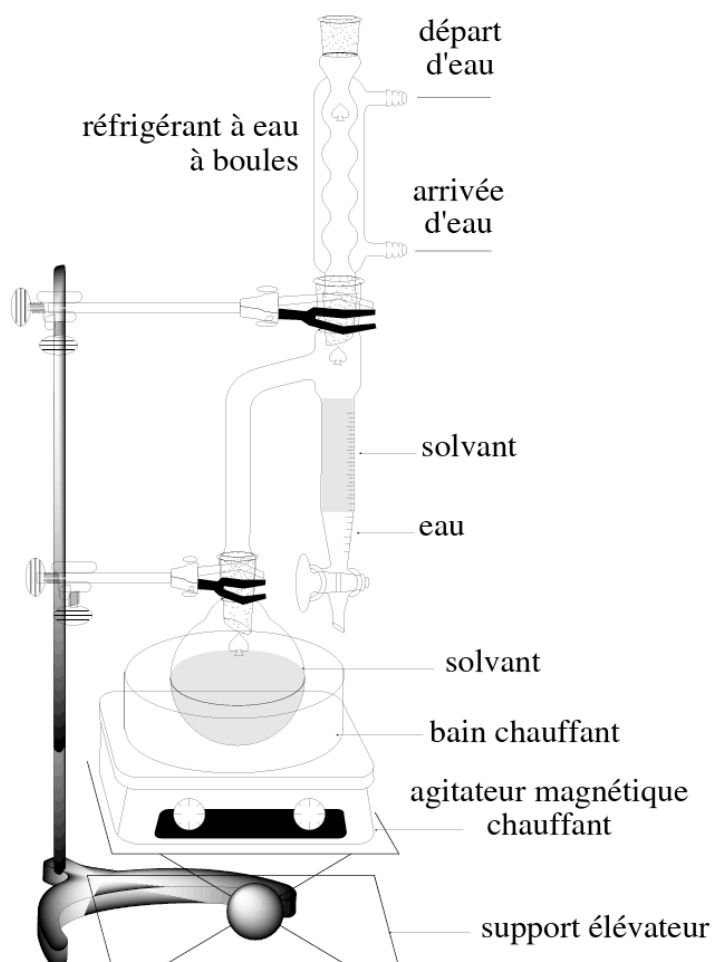


FIGURE 15.35 – Montage d'un appareil de DEAN-STARK

L'utilisation d'un des réactifs en excès (s'il est peu coûteux ou n'a pas nécessité une longue préparation, c'est le cas du méthanol ou de l'éthanol) ou le retrait en continu d'un des produits,

le plus souvent l'eau sont des méthodes efficaces. Si les produits organiques (alcool et acétal) sont peu volatils, il est alors possible d'utiliser un **appareil de DEAN-STARK** (voir figure 15.35). La réaction se déroule dans un solvant comme le toluène où l'eau formée au cours de la réaction n'est pas soluble. Le milieu réactionnel est porté à la température d'ébullition et la phase gazeuse émise contient une proportion constante d'eau et de toluène (les produits les plus volatils du milieu réactionnel). Lorsque les vapeurs émises sont recondensées, on obtient un système biphasique eau/toluène. La mesure de la quantité d'eau récupérée est un moyen de suivre l'avancement de la réaction d'acétalisation.

Dans l'appareil de DEAN-STARK, l'eau, de masse volumique plus élevée que le toluène, remplit la partie basse du dispositif de récupération. Le toluène occupant la partie supérieure finit par retomber dans le ballon : la quantité de toluène utilisée est donc limitée et le milieu s'appauvrit en eau. Le rendement de la réaction est souvent meilleur avec un diol (1,2-diols ou 1,3-diols) qu'avec deux alcools pour des structures moléculaires voisines. Ce fait peut se justifier par des considérations thermodynamiques.

4.2 Mécanisme réactionnel

Plusieurs indices permettent de proposer un mécanisme :

- la réaction est catalysée par les acides, ce qui suggère que l'étape d'addition nucléophile sur le groupe carbonyle est cinétiquement déterminante ;
- la réaction conduite avec un alcool marqué à l'oxygène 18 montre que ces atomes se retrouvent dans la molécule de (a)cétal mais pas dans l'eau formée ;
- l'hémi(a)cétal formé peut être isolé et identifié dans certains cas.

Le mécanisme est représenté à la figure 15.36 dans le cas de la propanone et de l'éthanol.

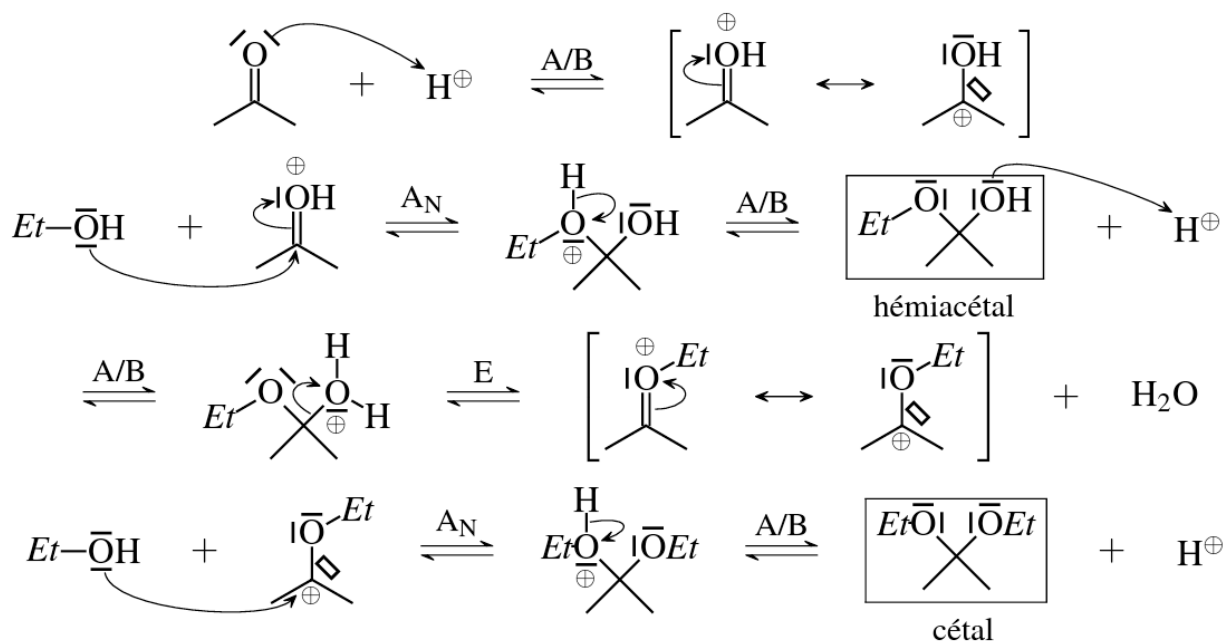


FIGURE 15.36 – Mécanisme de formation d'un acétal

L'électrophilie de l'atome de carbone de la fonction carbonyle est **accrue par protonation**. Il subit donc plus rapidement une addition nucléophile de la molécule d'alcool pour former l'hémi(a)cétal après déprotonation. Cet hémi(a)cétal se protone à nouveau, faisant apparaître

le groupe nucléofuge H_2O , permettant l'apparition d'un nouvel intermédiaire réactionnel très électrophile (l'atome de carbone lié à l'oxygène porte une case quantique vacante). Ce cation subit une nouvelle addition nucléophile d'une molécule d'alcool et conduit, après déprotonation, au cétal (à l'acétal).



La réaction de formation des hémi(a)cétals et des (a)cétals est renversible. Le mécanisme d'hydrolyse d'un (a)cétal en aldéhyde(cétone) et alcool est donc identique à celui de la formation des (a)cétals mais parcouru en sens inverse. Ce sont les conditions opératoires qui déterminent le sens de parcours : la formation des (a)cétals est obtenue en éliminant l'eau, un milieu acide aqueux favorise l'hydrolyse des (a)cétals.

4.3 Importance de l'acétalisation en chimie des carbohydrates

Les sucres, ou carbohydrates, ainsi appelés car la formule d'un très grand nombre d'entre eux s'écrit $\text{C}_N(\text{H}_2\text{O})_N$, sont synthétisés par les plantes grâce à la photosynthèse à partir du dioxyde de carbone, de l'eau et du rayonnement solaire. Les hydrates de carbone sont source d'énergie pour les animaux qui s'en nourrissent. Ce sont des polyhydroxyaldéhydes ou des polyhydroxycétone. Les plus simples d'entre eux contiennent des chaînes carbonées à 4, 5 ou 6 atomes. Le glucose est un aldohexose (aldéhyde avec une chaîne carbonée à 6 atomes de carbone). En solution aqueuse, il existe sous plusieurs formes : la forme en chaîne ouverte mais aussi une forme hémiacétal cyclique à 6 atomes dans le cycle, appelé pyranose ou 5 atomes dans le cycle, appelé furanose. La figure 15.37 indique différentes formes du glucose présentes en solution aqueuse. Les équilibres entre ces différentes formes mettent en jeu des réactions d'hémiacétalisations.

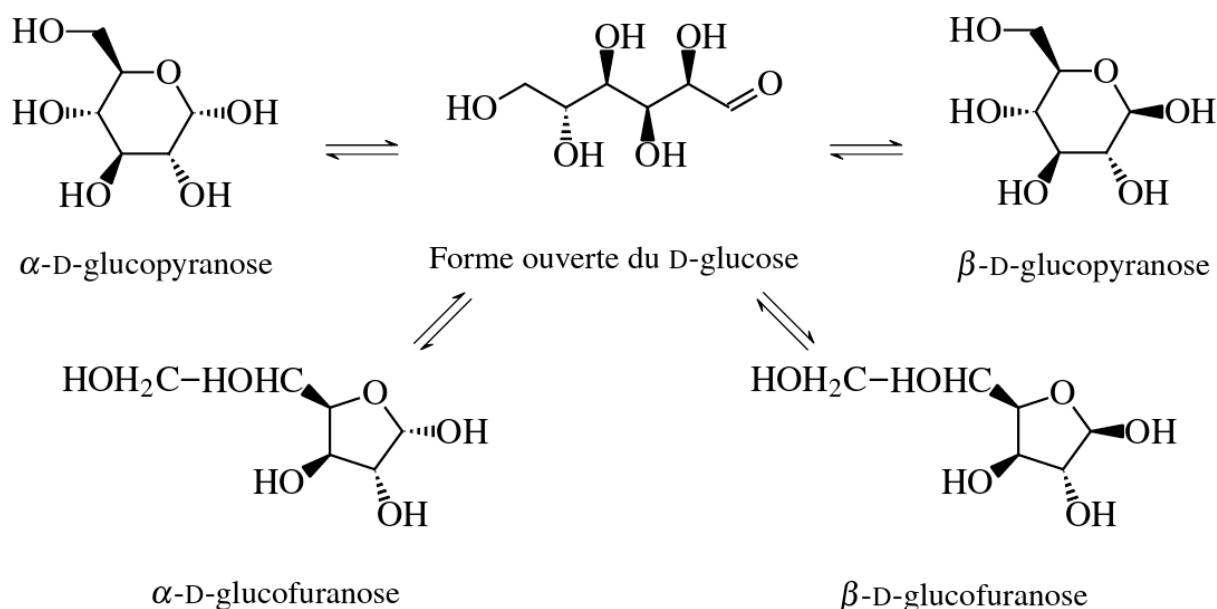


FIGURE 15.37 – Différentes formes du glucose en solution aqueuse

Les cycles à 5 ou 6 atomes sont en général assez stables car les angles entre liaisons ne sont pas trop éloignés de $109^\circ 28'$ (valeur observée dans les atomes de carbone à quatre substituants identiques). Les cycles plus petits sont tendus (angles de 60° dans les cycles à 3 atomes, de

90° dans les cycles à 4 atomes), les angles entre liaisons sont dans ces deux cas assez éloignés de 109° 28'. Ils sont moins stables que les cycles à 5 ou 6 atomes.

Si on dissout un gramme de cristaux d' α -D-glucopyranose dans un litre d'eau, le pouvoir rotatoire de la solution, pour une longueur de cuve de 10 cm à la température de 25 °C et à la longueur d'onde du doublet D du sodium est de $\alpha = 112^\circ$. Cependant, cette valeur évolue au cours du temps d'autant plus vite qu'un acide ou une base sont présents en solution. Le pouvoir rotatoire tend vers la valeur $\alpha = 52,7^\circ$. Ce résultat complété par d'autres études permet d'attribuer à l'**épimérisation** de la molécule sur le carbone d'une fonction hémiacétal cette évolution du pouvoir rotatoire. Une épimérisation est la modification de la stéréochimie d'un seul carbone stéréogène dans une molécule qui en possède plusieurs (voir figure 15.38). L'analyse des espèces présentes en solution aqueuse montre que les deux formes présentes sont les deux pyranoses. Les concentrations en forme libre et furanose sont négligeables dans le cas du glucose. Il existe d'autres hydrates de carbone où les formes pyranoses sont en concentrations comparables aux formes furanoses : c'est le cas du fructose.

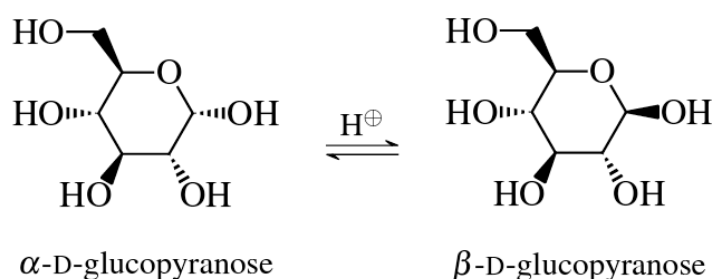


FIGURE 15.38 – Équilibre entre les deux épimères du D-glucopyranose

Le phénomène, dans le cas des sucres, s'appelle **mutarotation** et fait référence à la variation du pouvoir rotatoire. On relève dans les tables de données les pouvoirs rotatoires spécifiques de l' α -D-glucopyranose (noté α -G) et du β -D-glucopyranose (noté β -G) :

$$[\alpha]_D^{25^\circ C}(\alpha\text{-G}) = 112^\circ \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{L}^{-1} \quad \text{et} \quad [\alpha]_D^{25^\circ C}(\beta\text{-G}) = 18,7^\circ \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

L'application de la loi de BIOT permet de déterminer qu'à l'équilibre thermodynamique les proportions d'épimères α et β sont respectivement de 36,4 % et 63,6 %.

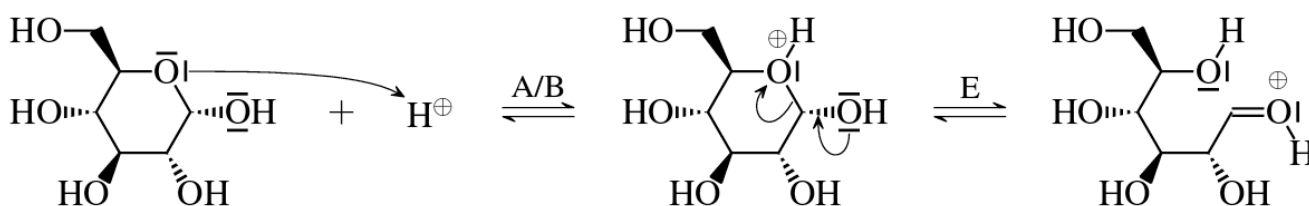
Exercice résolu

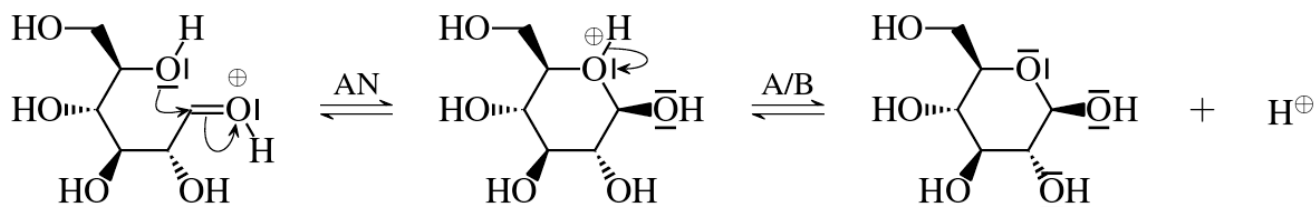
Mutarotation du glucose

Proposer un mécanisme interprétant la mutarotation du glucopyranose.

Réponse :

Les deux isomères sont des hémiacétals. Leur interconversion se réalise *via* l'ouverture du cycle en aldéhyde (protoné) et en alcool. Le mécanisme est proposé à la figure ci-dessous.





5 Protection de groupe caractéristique

5.1 Principes de la protection

Nous avons étudié en chimie organique plusieurs groupes caractéristiques (appelés aussi groupes fonctionnels ou fonctions), chacun pouvant réagir dans des conditions données. Si une molécule possède deux groupes caractéristiques, et que des conditions opératoires données sont capables de transformer les deux groupes, alors la réaction est qualifiée de non **chimiosélective**. Cette absence de chimiosélectivité peut être gênante dans de nombreux cas.

Imaginons une molécule possédant les groupes caractéristiques Gc_1 et Gc_2 , tous les deux réagissant avec le réactif R_1 pour conduire respectivement aux groupes caractéristiques Gc_3 et Gc_4 . Si le produit cible désiré contient les groupes Gc_1 et Gc_4 , le réactif R_1 ne peut pas être utilisé. Toutefois, si Gc_1 peut au préalable être transformé en Gp_1 (appelé **groupe protecteur**) de manière chimiosélective, et que le réactif R_1 ne donne pas lieu à réaction avec Gp_1 , alors la formation du produit cible sera possible à condition de pouvoir **déprotéger** le groupe fonctionnel 1 sans altérer Gc_4 . La séquence réalisée est une séquence de **protection-réaction-déprotection** (voir figure 15.39).

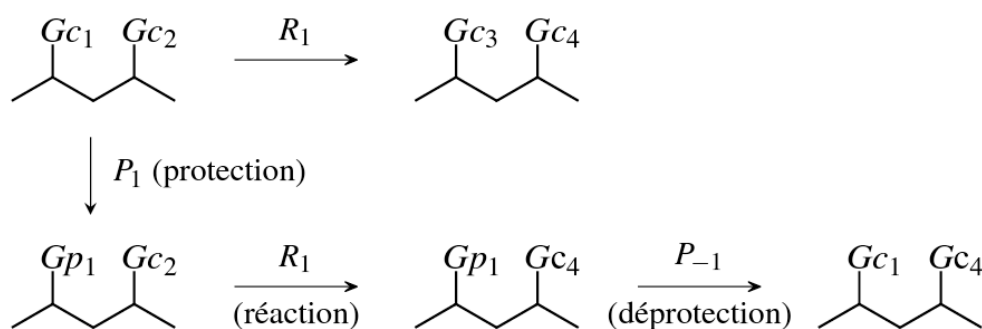


FIGURE 15.39 – Schéma de principe d'une séquence protection-réaction-déprotection

La séquence ainsi réalisée allonge la synthèse de deux étapes : une première conséquence est la diminution du rendement de la synthèse. Pour qu'une telle séquence soit utile en synthèse, il faut que les rendements des deux étapes ajoutées soient élevés. Il est aussi préférable que le groupe protecteur ne soit pas stéréogène, qu'il ne donne pas naissance à des diastéréoisomères intermédiaires qui pourraient poser des difficultés lors des étapes de purification. De façon générale, les groupes protecteurs doivent pouvoir résister à toutes les opérations effectuées entre leur introduction et leur élimination de la structure.

5.2 Les (a)cétals, protecteur des carbonyles

La fonction (a)cétal constitue un groupe protecteur à la fois du groupe carbonyle mais aussi des diols, en particulier des diols en position relative 1,2 ou 1,3 sur une même chaîne carbonée. Les (a)cétals obtenus sont relativement inertes dans les milieux basiques et nucléophiles.

Étude d'un exemple

L'objectif est la préparation de *B* à partir de la 4-bromo-acétophénone *A* (voir figure 15.40).

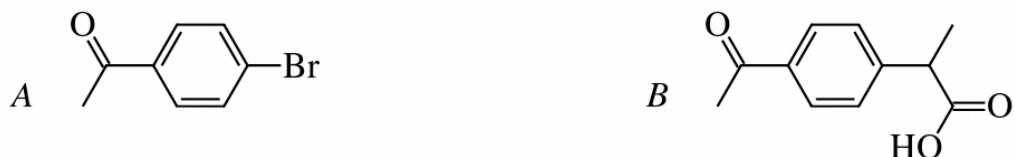


FIGURE 15.40 – Molécule initiale et molécule cible

La molécule *B* possède des propriétés pharmacologiques intéressantes. La présence d'un atome de brome permet de penser à l'utilisation de l'organomagnésien correspondant pour introduire les atomes de carbone supplémentaires. Néanmoins, cela doit se faire de façon réfléchie car la fonction cétone déjà présente dans la molécule peut réagir avec les organomagnésiens. La fonction cétone est protégée de réactions indésirables par formation d'un cétal cyclique par réaction avec l'éthane-1,2-diol. Les autres réactions utilisées ne mettent pas en œuvre des milieux acides en présence d'eau (qui risquent d'hydrolyser le cétal). La séquence réactionnelle suivante a été proposée (figure 15.41).

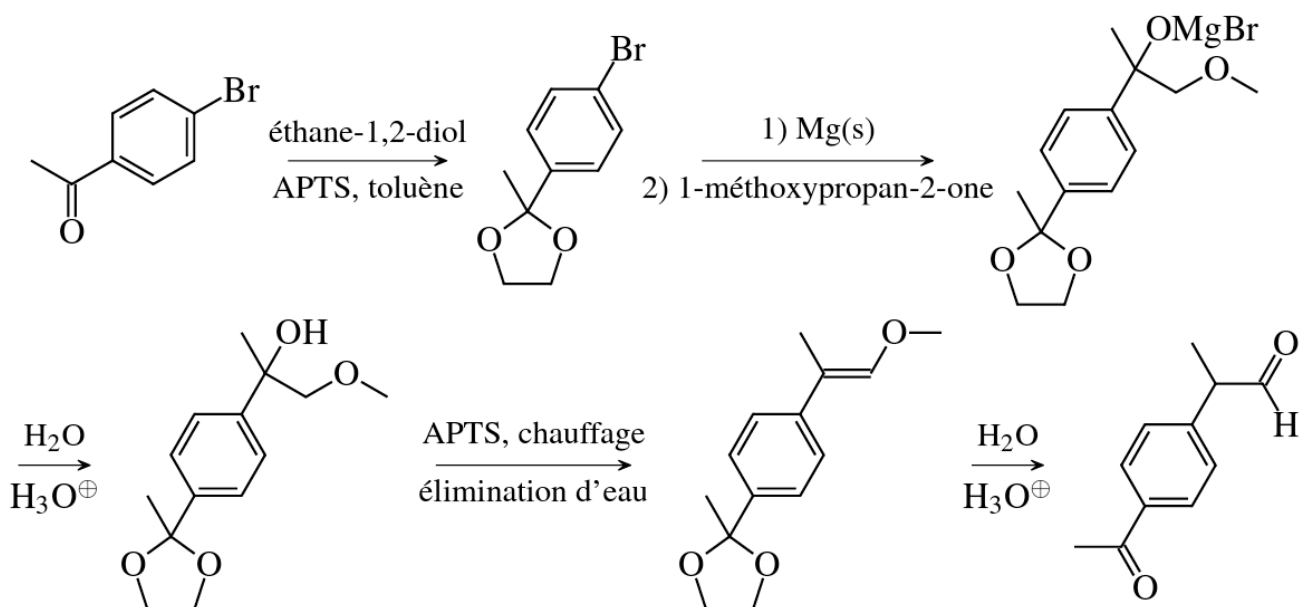


FIGURE 15.41 – Séquence protection-réactions-déprotection *via* un acétal

L'étape d'hydrolyse de l'organomagnésien doit être conduite avec précaution pour ne pas débloquent prématurément le cétal protecteur. La synthèse se termine par une étape d'oxydation douce de la fonction aldéhyde en acide carboxylique (avec de l'argent au nombre d'oxydation +I). Dans la synthèse, l'éther d'énol ($C=C-OCH_3$) n'est pas isolé, son hydrolyse conduit à la formation de l'aldéhyde correspondant.

5.3 Les éthers-oxydes, protecteur des alcools

Les **éthers-oxydes** sont des composés **très peu réactifs** : une fois formés, ils ne subissent que peu de réactions, en particulier en milieu basique. À ce titre, ils sont utilisés dans les synthèses multi-étapes des composés polyfonctionnels en tant que **groupes protecteurs**. La figure 15.42 illustre la synthèse d'un alcool par une substitution nucléophile d'un organomagnésien sur un halogénoalcane.

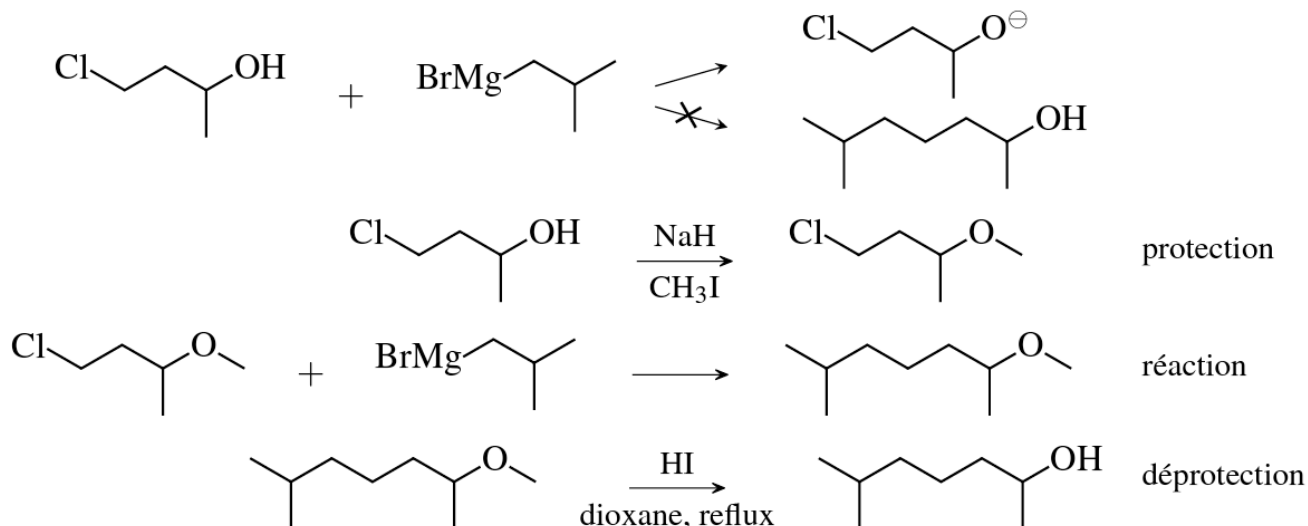
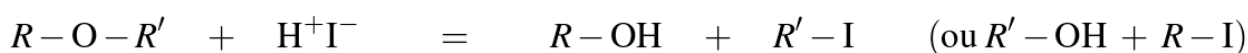


FIGURE 15.42 – Séquence protection-réaction-déprotection *via* un éther

La présence de la fonction alcool sur le substrat empêche la réaction : l'organomagnésien déprotone la fonction hydroxyle (réaction acide-base). Par protection de la fonction alcool au moyen d'un éther-oxyde, la réaction peut se dérouler selon le schéma désiré. La fonction éther-oxyde est ensuite déprotégée. De nombreux groupes protecteurs très efficaces se déprotégeant dans des conditions plus douces ont été développés. Les méthodes de déprotection des fonctions éther sont variées. Une méthode générale est le traitement par un acide hydrohalogéné comme l'acide iodhydrique HI ou bromhydrique HBr selon la séquence :



Dans le cas d'un éther possédant un groupe aryle, seul le phénol est obtenu. Une autre méthode est utilisable dans le cas d'éther benzylique de formule générale $R-OCH_2-Ph$: l'hydrogénation catalytique (réactif H_2 gazeux et catalyseur au palladium) conduit à l'alcool d'une part et au toluène d'autre part.