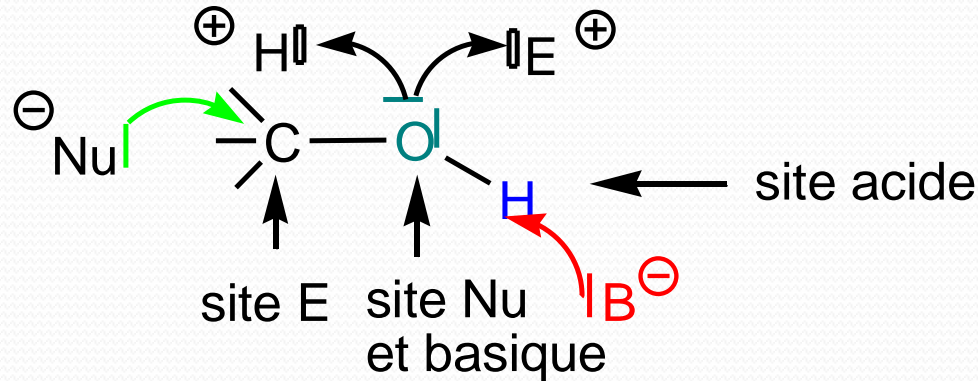


S-6 : Activation et Protection de fonctions

FONCTION ALCOOL

Relation structure-réactivité



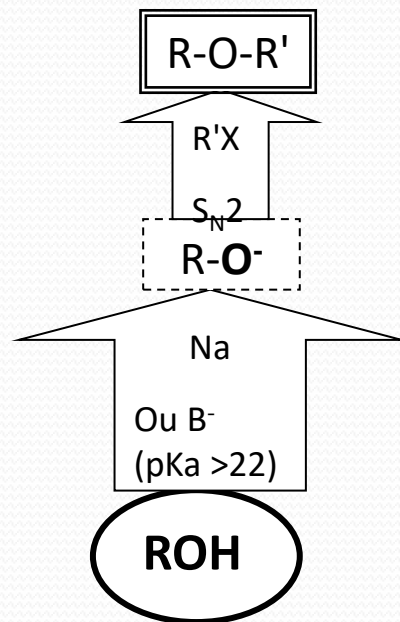
- \Rightarrow O est à la fois basique (Brönsted et Lewis) et **MAUVAIS Nu**
- \Rightarrow H est acide, donc les alcools sont des amphotères
- \Rightarrow **pKa (R-OH₂⁺ appelé alkyloxonium/R-OH) \approx -3;**
pKa(ROH/RO⁻) \approx 17
- \Rightarrow **C^{δ+} site électrophile MAUVAIS (HO⁻ est un mauvais nucléofuge)** peut subir des attaques Nu
- \Rightarrow sensibles aux oxydants

II- Activation nucléophile

Carte mentale

Activation d'un alcool :

Activation nucléophile :
synthèse de Williamson

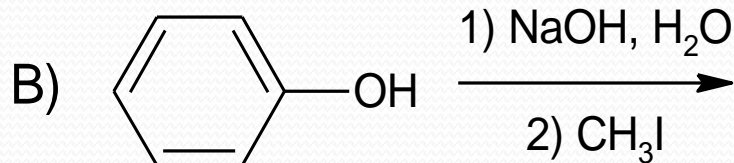
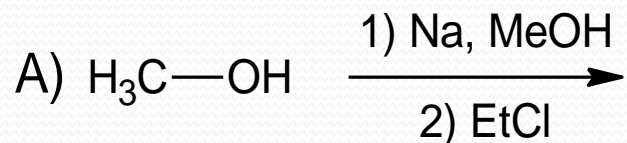


Pouvoir nucléophile

- Le pouvoir nucléophile augmente :
- avec la charge moins : $\text{RO}^- \gg \text{ROH}$
 - **former l'alcoolate**
- pK_a (alcool/alcoolate) $\approx 16-17 > 14$
 - alcoolates sont des bases fortes dans l'eau \Rightarrow n'existe pas dans l'eau
 - Exception : $\text{Ph-OH} \rightarrow \text{Ph-O}^- + \text{H}^+ \quad \text{pK}_a \approx 10$
- Obtention : **En solvant NON AQUEUX**
 - Réaction redox avec un alcalin
$$\text{ROH} + \text{Na} \rightarrow \text{RO}^- + \text{Na}^+ + \frac{1}{2} \text{H}_2$$
$$(\text{ROH} + 1 \text{e}^- \rightarrow \text{RO}^- + \frac{1}{2} \text{H}_2 \text{ et } \text{Na} \rightarrow \text{Na}^+ + 1 \text{e}^-)$$
 - Réaction A/B, il faut une base plus forte : de $\text{pK}_a > \dots$: H^- ou NH_2^-
$$\text{ROH} + \text{NH}_2^- \rightarrow \text{RO}^- + \text{NH}_3$$
$$\text{ROH} + \text{H}^- \rightarrow \text{RO}^- + \text{H}_2$$
 - **Rmq** : OH^- n'est pas une base assez forte pour avoir une réaction A/B quantitative, sauf pour le phénol : $\text{Ph-OH} + \text{OH}^- \rightarrow \text{Ph-O}^- + \text{H}_2\text{O}$

Applications p2 : réaction de Williamson


- Ex : Donner les mécanismes et produits dans les 2 cas suivants :



III- Activation électrophile

- **Pouvoir électrophile \Leftrightarrow pouvoir nucléofuge**
- Un nucléofuge est d'autant meilleur que :
 - sa polarisabilité est grande
 - son pKa est faible

Couple	HI/I ⁻	HCl/Cl ⁻	APTS/tosylate	CH ₃ SO ₃ H/CH ₃ SO ₃ ⁻	H ₃ O ⁺ /H ₂ O	H ₂ O/OH ⁻
pKa	-10	-6	-3	-2		

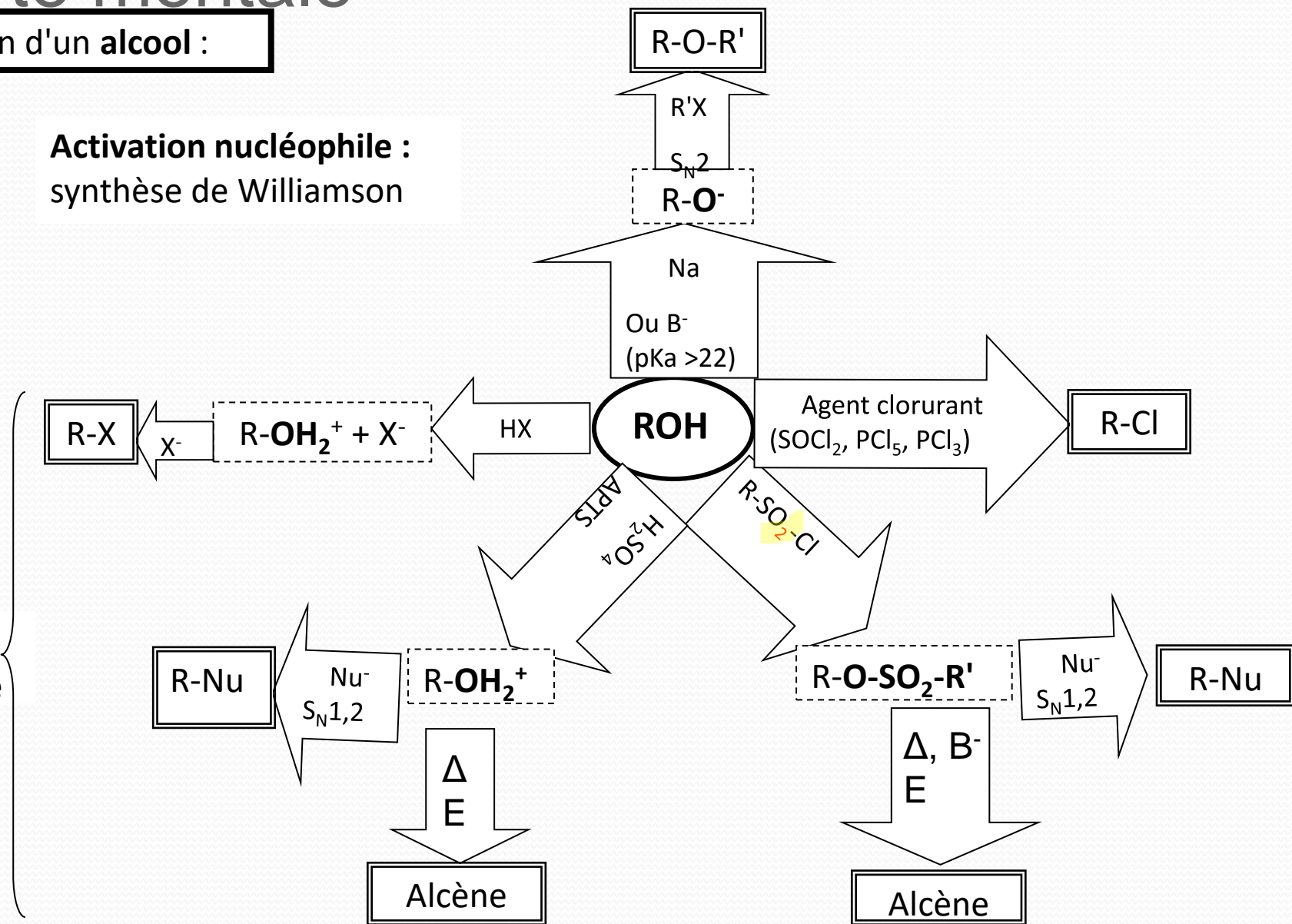
-  Classer les groupes suivant par caractère nucléofuge croissant :
 - I⁻ Cl⁻ TsO⁻ MsO⁻ H₂O HO⁻

Carte mentale

Activation d'un alcool :

Activation nucléophile :
synthèse de Williamson

Activation
électrophile



- activation protonique

- Méca : avec APTS ou H_2SO_4

- Méca avec HX :

- **activation par ester sulfonique**

- Méca :

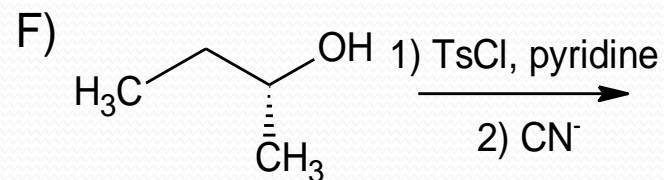
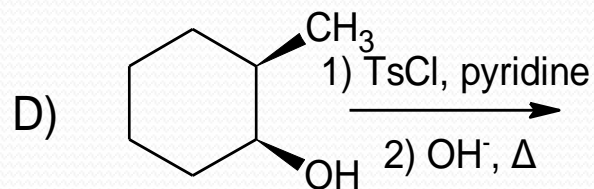
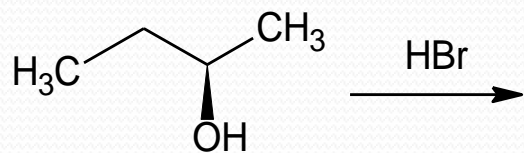
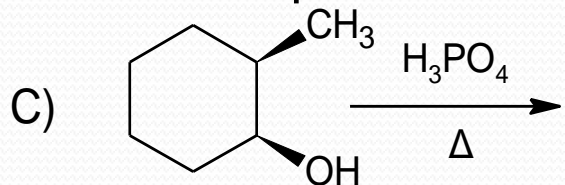
- **activation par agent chlorurant**

- **Bilans :**

- Chlorure de thionyle : $R-OH + SOCl_2 \rightarrow R-Cl + "HCl" + "SO_2"$
- Pentachlorure de phosphore : $R-OH + PCl_5 \rightarrow R-Cl + "HCl" + PCl_3$
- Trichlorure de phosphore : $3 R-OH + PCl_3 \rightarrow 3 R-Cl + H_3PO_3$

B- Exemples p4 et 5

- Donner les produits et mécanismes dans les cas suivants :

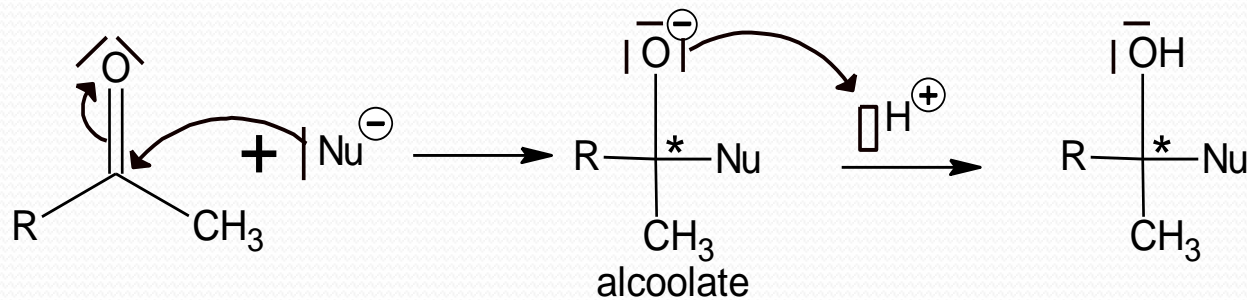


FONCTION CARBONYLE

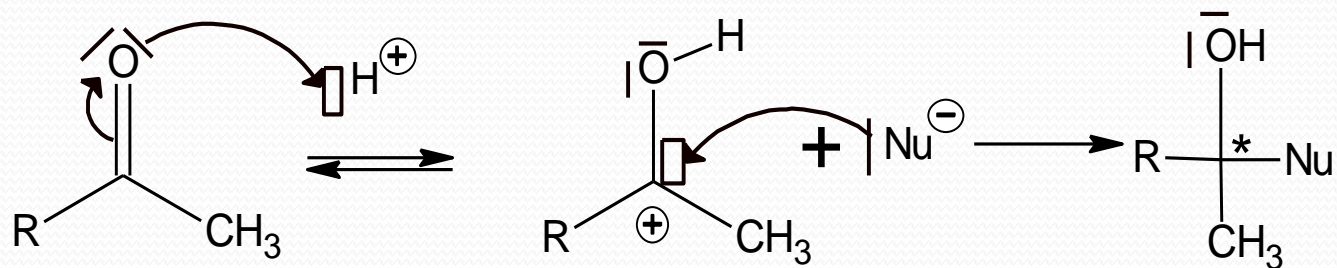
I- Activation OUI ou NON ?????

- C électrophile moyen

- \Rightarrow si très bon Nu comme $\text{RMgX} \Rightarrow$ pas besoin d'activation



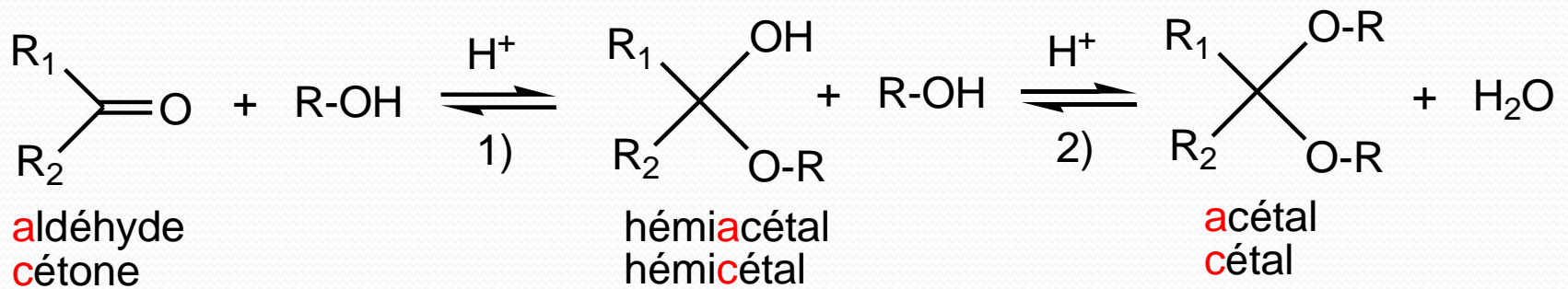
- \Rightarrow si mauvais Nu comme ROH (acétalisation) \Rightarrow activation protonique ou électrophile



- Dans tous les cas, les réactions sont NON-stéréosélectives car :

II- Cétalisation- Acétalisation : réaction avec un alcool

- **Bilan : Cette réaction est équilibrée**



- **Mécanisme**

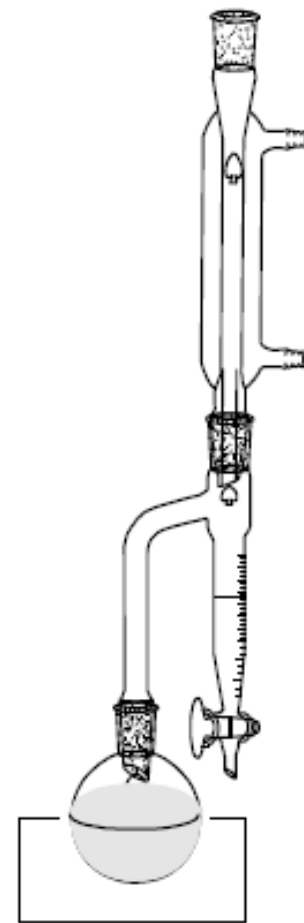
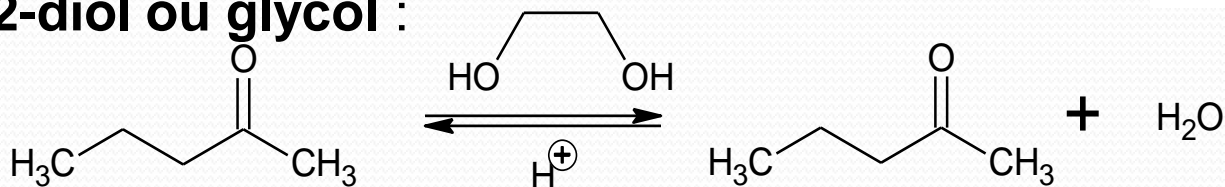


- **COP**

- Toutes ces étapes sont équilibrées avec $K^{\circ}=10^{-3}-10^{-2}$
- Donc pour avoir un bon rendement, il faut :
 - travailler avec un excès d'alcool
 - éliminer H_2O au fur et à mesure. Pour cela on utilise un montage de Dean-Stark (cf. **Chap T-2**). On utilise un co-solvant non miscible avec H_2O (toluène, cyclohexane...), puis on effectue une distillation hétéroazéotropique.

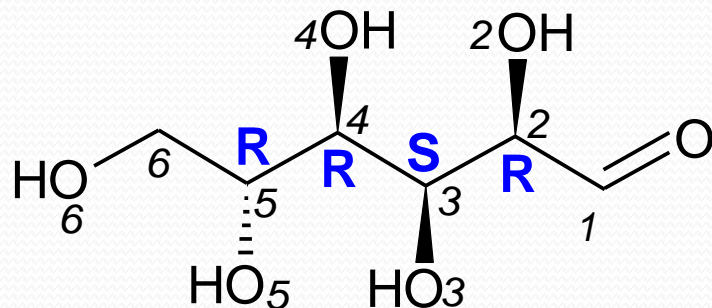
- **Intérêt**

- La réaction étant réversible, la fonction acétale est alors une excellente **fonction de protection** car elle est inerte notamment à l'hydrolyse basique, sauf à l'hydrolyse acide (méthode de déprotection).
- Protection d'un carbonyle : réaction avec **l'éthan-1,2-diol ou glycol** :

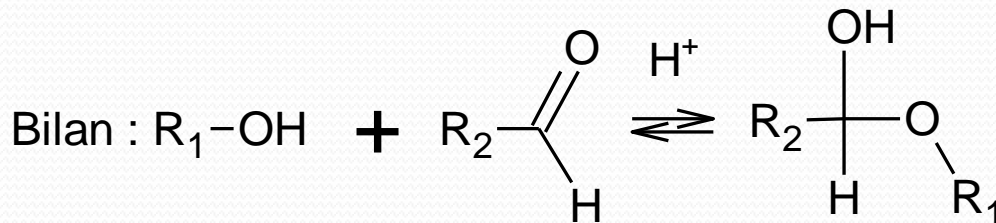


III- Hémiacetalisation du glucose

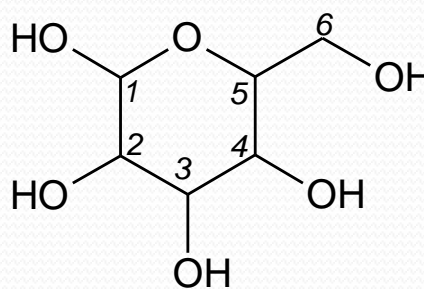
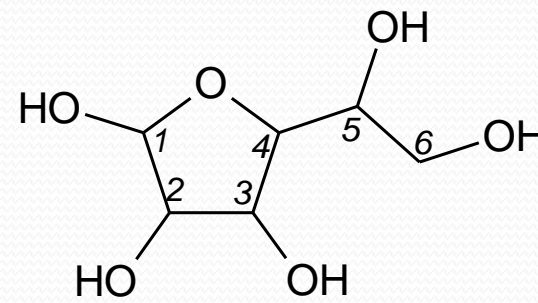
A- Glucose linéaire :

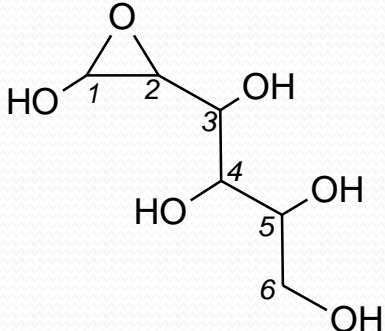
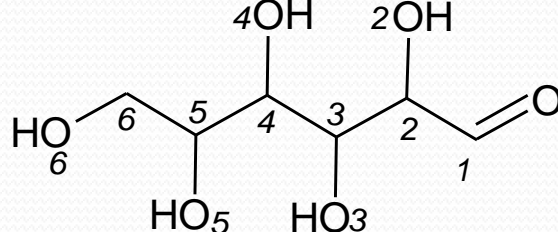


- (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexanal
- Composé poly-fonctionnel : contient les fonctions :
 - -
 - -
- \Rightarrow La réaction d'hémiacétalisation intramoléculaire peut avoir lieu.



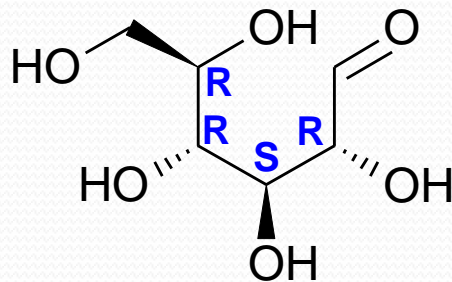
B- Régiosélectivité de l'hémiacétalisation

Entre C ₁ et	O ₆	O ₅	O ₄
Hémiacétal obtenu			
Cycle à n atomes : n	7	6	5
Stabilité	moyenne	Très bonne	Bonne
Observé	NON	OUI (>99,75%)	OUI (traces)
NOM		Glucopyranose	Glucofuranose

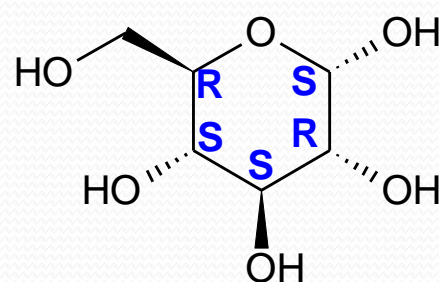
Entre C ₁ et	O ₃	O ₂	Linéaire
Hémiacétal obtenu			
Cycle à n atomes : n	4	3	
Stabilité	Mauvaise (trop tendu)	Mauvaise (trop tendu)	
Observé	NON	NON	OUI (<0.25%)

C- Stéréochimie de l'hémiacétalisation du glucose en glucopyranose

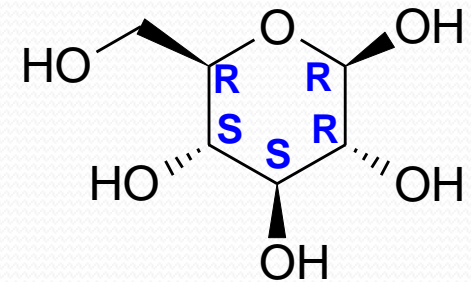
- Création de liaison entre C₁ et le O₅.
- La stéréochimie des atomes C₂, C₃, C₄ et C₅ inchangée.
- nouveau carbone asymétrique est né : le C₁ qui peut être R ou S.
- On obtient 2 diastéréoisomères différents par la configuration absolue d'un seul atome de carbone : on dit que ces deux composés diastéréoisomères sont **des anomères**. Le C₁ est appelé **carbone anomérique**.



D-Glucose



α-D-glucopyranose



β-D-Glucopyranose

- Identifier le C anomérique.

Mutarotation du glucose et loi de Biot

- Il existe un équilibre entre les formes α et β appelé **mutarotation du glucose**, passant par l'intermédiaire linéaire :

- α -D-glucopyranose \rightleftharpoons Glucose linéaire \rightleftharpoons β -D-glucopyranose

36%

<0.25%

64%

- On peut en faire une étude cinétique suivie par polarimétrie. On suit l'évolution du pouvoir rotatoire à l'aide d'un polarimètre de Laurent et en appliquant la loi de BIOT :

- **Loi de BIOT** $\alpha = [\alpha]_D^{20} \cdot l \cdot c$

ou s'il y a plusieurs molécules chirales $\alpha = \sum_i [\alpha_i]_D^{20} \times l \times C_i$



That's all Folks!

B- Application : Synthèse d'un éther : synthèse de Williamson

1- Bilan

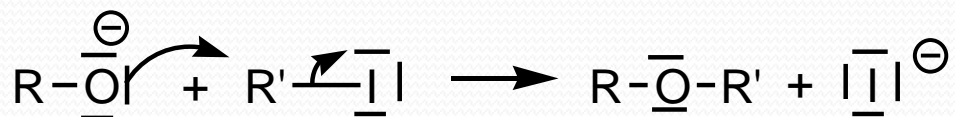
- $R-O^- + R'-X \rightarrow R-O-R' + X^-$
- $R'-X$ est fréquemment un dérivé halogéné 1^{aire} peu encombré.

2- COP

- Solvant :
 - très souvent l'alcool correspondant à l'alcoolate
 - ou solvant aprotique (car sinon abaisse la nucléophilie) tel que le DMSO (diméthylsulfoxyde) : $(CH_3)_2S=O$
 - éviter toute trace d'eau pour ne pas détruire l'alcoolate par réaction A/B
- $R'-X$: souvent des **iodoalcanes** 1^{aires} car I^- est le meilleur nucléofuge.

3- Mécanisme

- Halogénoalcane $1^{\text{aire}} \Rightarrow S_N2$



- Réaction **énantiospécifique** à 100%, grâce à l'attaque dorsale et l'inversion de Walden.

4- Intérêt

- **Fonction de protection d'un alcool** par formation d'un **éther benzylique** :
- Cf. fiche Fonctions de protection

6- Résumé et compétition

	$R_{III}OH$	$R_{II}OH$	$R_I OH$
Activation	R-O ⁻		
COP	Tamb, base forte ou alcalin		
Stabilité du C ⁺	BON	BOF	Mauvais
Mécanisme	S _N 1	S _N 1 / S _N 2	S _N 2
Stéréosélectivité Stéréospécificité	NON stéréosélective		Enantiospécifique (Inversion de Walden)
Mécanisme compétitif	E2		