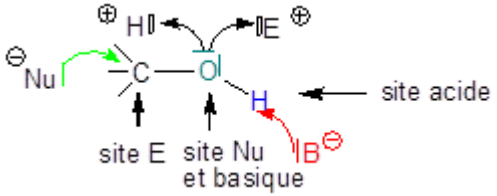
FONCTION ALCOOL

I- Relation structure-réactivité



⇒ **O** est à la fois basique (Brönsted et Lewis) et **MAUVAIS Nu**

⇒ H est acide, donc les alcools sont des amphotères

⇒ **pKa ($R\text{-}OH_2^+$ appelé alkyloxonium/R-OH)≈ -3; pKa(ROH/RO^-)≈17**

⇒ **$C^{\delta+}$ site électrophile MAUVAIS (HO^- est un mauvais nucléofuge)** peut subir des attaques Nu

⇒ sensibles aux oxydants

II- Activation nucléophile : formation d'ALCOOLATE et application à la synthèse d'éther par la réaction de Williamson

A. Pouvoir nucléophile

Le pouvoir nucléophile augmente :

- avec la charge ⊖ : $RO^⊖$ >> ROH

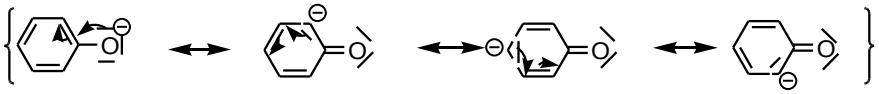
⇒ On arrache le proton par réaction A/B : **pour former l'alcoolate**

pKa (alcool/alcoolate) >14 : - les alcools sont des acides plus faibles que H_2O

⇒ indifférents dans l'eau.

- les alcoolates sont des bases fortes dans l'eau.
- **pKa(alcool/alcoolate)~16-17**

Exception : Ph-OH → $Ph\text{-}O^-$ + H^+ pKa≈10



En effet le phénolate est stabilisé par effet –M du –Ph.

Obtention : **En solvant NON AQUEUX**

1- Par réaction A/B : R-O-H + $|B^-$ → R-$O|^-$ + BH

Il faut utiliser une base de pK_a supérieur à ……...

- des amidures comme ***LDA :*** $(iPr)_2N^-$ + EtOH→ $(iPr)_2NH$ + EtO^-
- les hydrures H^- comme **NaH** ; EtOH + H^-→ EtO^- + $H_{2(g)}$.
- Pour le **phénol de pKa = 10, la soude (HO^-, pK_a = 14) convient :**
  - **HO^- + Ph-OH → H_2O + PhO^-.**

2- Par réaction Redox

- utiliser un métal très réducteur comme **un métal alcalin** (Na(s)) :

EtOH + Na(s) → EtO^- + Na^+ + ½ H_2(g)

(oxydation : $Na_{(s)}$= Na^+ + e- et réduction de « H^+ » selon H^+ + e = ½ H_2(g))

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

1- Bilan

$R\text{-}O^-$ + R'-X → R-O-R' + X^-

R'-X est fréquemment un dérivé halogéné I^{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 **iodo**alcanes **I^{aires}** car I^- est le meilleur nucléofuge.

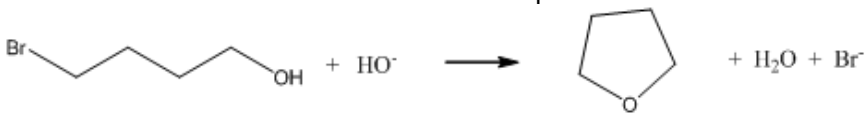
3- Mécanisme

- Méca : S_N
- Type de S_N : il faut étudier la stabilité de R'^+, c'est souvent une **S_N2 car sur un dérivé halogéné primaire (non stabilisé par mésomérie) ou nullaire.**
- Mécanisme concurrent : la E_2 surtout pour les R-X II^{aire} et III^{aire}, car $R\text{-}O^-$ est une base forte.

4- Intérêt des fonctions étheroxyde

Solvant (éthoxyéthane, THF) : éther-oxydes non cycliques ou cycliques à 5 ou 6 atomes ont une très faible réactivité

Epoxydes (éther-oxydes cycliques à deux carbones et un oxygène) sont de très bons intermédiaires de synthèse car ils peuvent être ouverts et fonctionnalisés sous l'action de divers nucléophiles.

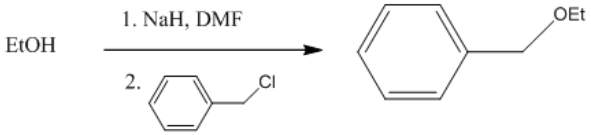


Fonction de protection d'un alcool par formation d'un **éther benzylique :** Cf. fiche Fonctions de protection

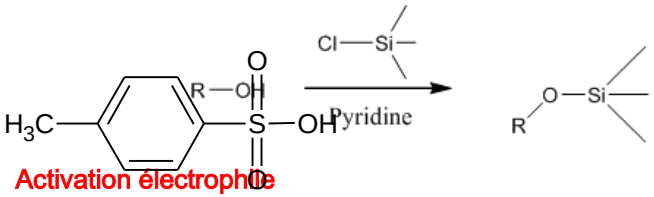
Document 2 – Groupes protecteurs des alcools

Agents de protection	Conditions de protection	Conditions de déprotection
DHP	THP, APTS, CH_2Cl_2	MeOH, APTS
CH_3OCH_2Cl	iPr_2NEt, CH_3OCH_2Cl, CH_2Cl_2	HCl, H_2O
$C_6H_5CH_2Br$	$C_6H_5CH_2Br$, NaH, nBu_4NI, THF	H_2, Pd/C, EtOAc
$(CH_3)_3SiCl$	pyridine, $(CH_3)_3SiCl$, CH_2Cl_2	HCl, H_2O
$tBu(Ph)_2SiCl$	Imidazole, $tBu(Ph)_2SiCl$, THF	nBu_4NF ou HF
CH_3COCl	pyridine, C_6H_5COCl, CH_2Cl_2	KOH, EtOH

- protection par un éther benzylique :



- protection par des éthers silylés



III- Activation électrophile

A- Pouvoir électrophile ⇔ pouvoir nucléofuge

Un nucléofuge est d'autant meilleur que :

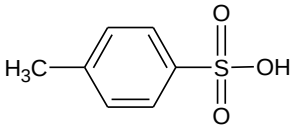
- sa polarisabilité est grande
- son pKa est faible

Couple	$HI/I^{\ominus}$	$HCl/Cl^{\ominus}$	APTS/tosylate	$CH_3SO_3H/CH_3SO_3^{\ominus}$	H_3O^+/H_2O	$H_2O/OH^{\ominus}$
pKa	-10	-6	-3	-2		

Classer les groupes suivant par caractère nucléofuge croissant :

I^- Cl^- TsO^- MsO^- H_2O HO^-

APTS : Acide Para-Toluène Sulfonique Tosylate



B- Activation in-situ : Protonique : transformation en alkyloxonium

ROH + acide fort → R-OH_2^+ ⇒ **Z= H_2O** bon nucléofuge

On choisit un acide fort dont la base conjuguée est mauvaise nucléophile :

- H_2SO_4 : acide sulfurique
- APTS
- H_3PO_4

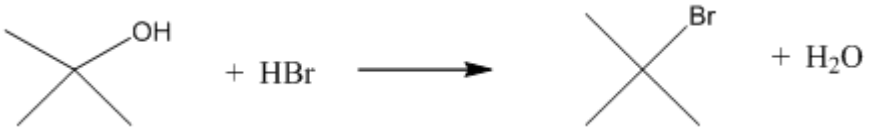
C- Activation in-situ : transformation en halogénoalcane

ROH + HX → R-**X** + H_2O ⇒ **Z= X^-** bon nucléofuge

Le mécanisme est en 2 phases :

1- activation protonique car HX est un acide fort
2- S_N dont le type sera lié à la stabilité de R^+

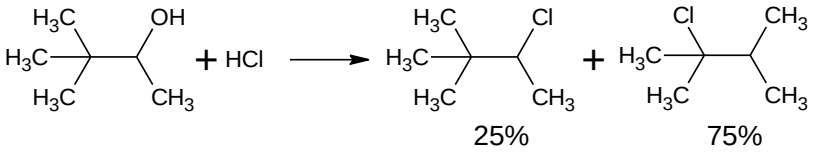
Ex :



Mécanisme :

Inconvénients de la méthode : le milieu acide favorise la formation de carbocation (S_N1) et les **transpositions** (appelés transposition de Wagner-Meerwein) sont fréquents ! Il s'agit d'une **migration d'hydrure ou d'alkylure** permettant d'obtenir un carbocation plus stable.

Ex :



Interprétation :

D- Activation ex-situ : par des agents chlorurant : transformation en chloroalcane

Bilans :

Chlorure de thionyle : R-OH + $SOCl_2$ → R-**Cl** + "HCl" + "SO_2"

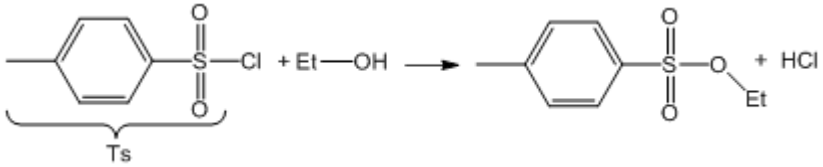
Pentachlorure de phosphore : R-OH + PCl_5 → R-**Cl** + "HCl" + PCl_3

Trichlorure de phosphore : 3 R-OH + PCl_3 → 3 R-**Cl** + H_3PO_3

E- Activation ex-situ : transformation en ester sulfonique

ROH + TsCl + Pyr → R-**OTs** + $PyrH^+$ + Cl^- ⇒ **Z= TsO^-** bon nucléofuge

chlorure de tosyle tosylate d'alkyle



Le solvant généralement utilisé est la **pyridine** (ou la triéthylamine NEt_3) qui permet en plus de neutraliser *HCl* formé lors de la synthèse. Le milieu réactionnel est alors **basique** (contrairement à l'activation *in situ*). La réaction est **sensible à l'encombrement stérique** (plutôt R_IOH et R_{II}OH). Avantage : Pas de réarrangement dans ce cas.

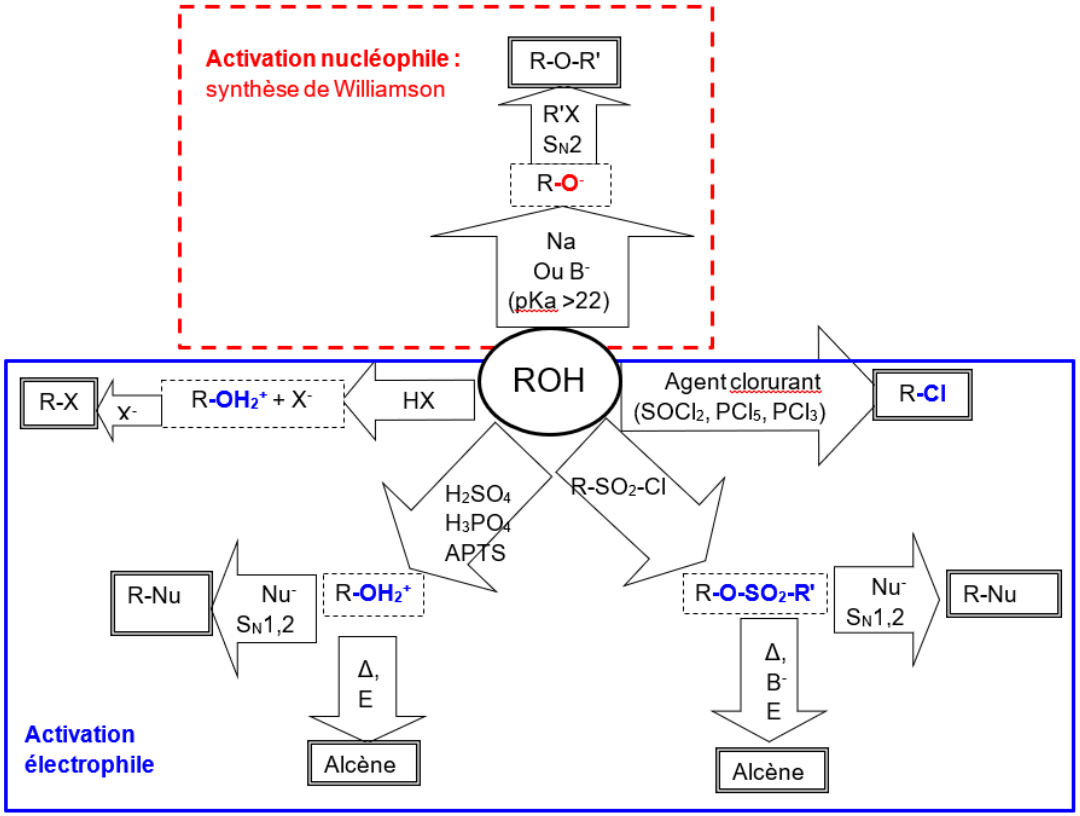
Méca : 1- A_N 2- E 3- A/B (Cf. Chap O-4)

F- Réactivité de l'alcool activé électrophilement

Le nucléofuge est prêt à partir ⇒ il PART :

- S_N si Bon Nu, bilan : R-Z + Nu^- → R-Nu + Z^-
- β-E si Δ, bilan R-CH_2-CH_2-Z → R-CH=CH_2 + Z^- + "H^+" (qui peut être piégé par une base si le milieu basique).

IV- Carte Mentale

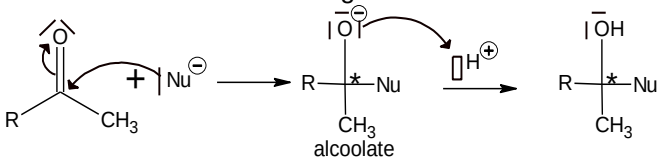


FONCTION CARBONYLE

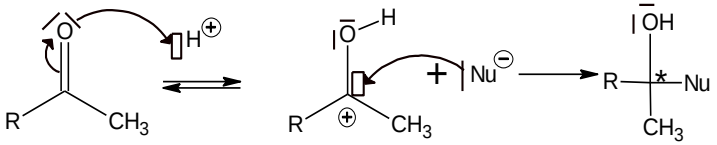
I- Activation OUI ou NON ????

C électrophile moyen ⇒ si très bon Nu comme RMgX ⇒ pas besoin d'activation
Sinon activation protonique ou électrophile

- Bon Nu^-. Ex des RMgX



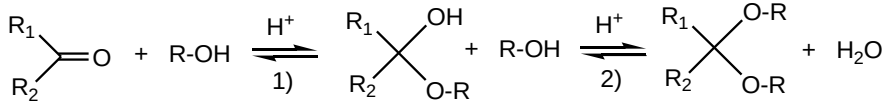
- Mauvais Nu. Ex : Acétalisation



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

II- Cétalisation- Acétalisation : réaction avec un alcool

- **Bilan :** Cette réaction est **équilibrée**



aldéhyde
cétone

hémiacétal
hémicétal

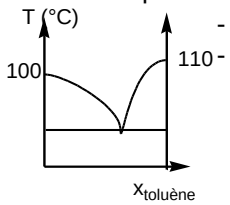
acétal
cétal

- **Mécanisme**

- **COP**

Toutes ces étapes sont **équilibrées** avec $K°=10^{-3}$-10^{-2}

Donc pour avoir un bon rendement, il faut :

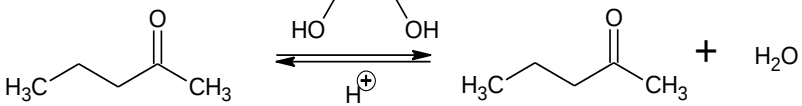


- travailler avec un excès d'alcool
- éliminer H_2O au fur et à mesure. Pour cela on utilise un montage de Dean-Stark **(cf. Chap T-2)**. On utilise un co-solvant non miscible avec H_2O (toluène, cyclohexane…), puis on effectue une distillation hétéroazéotropique.

- **Intérêt**

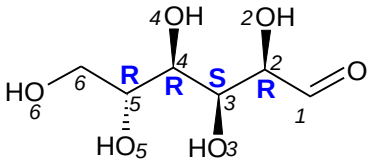
La réaction étant réversible, la fonction acétale est alors une excellente **fonction de protection** car elle est inerte notamment à l'hydrolyse basique, sauf à l'hydrolyse acide (méthode de déprotection).

Protection d'un carbonyle : réaction avec **l'éthan-1,2-diol ou glycol** :



III- HEMIACETALISATION DU GLUCOSE

A. Glucose linéaire :

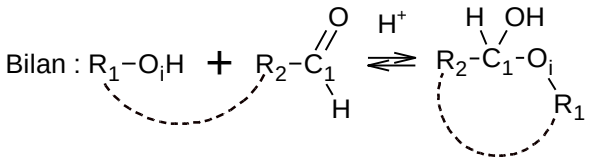


(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexanal

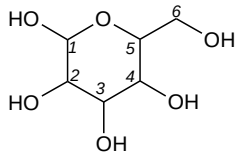
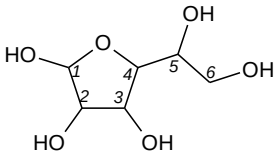
Composé poly-fonctionnel : contient les fonctions :

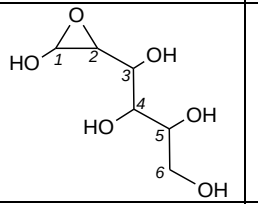
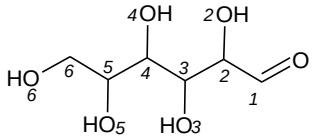
- ……
- ……..

⇒ La réaction d'hémiacétalisation intramoléculaire peut avoir lieu.



B. Régiosélectivité de l'hémiacétalisation :

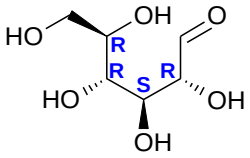
Entre C_1 et	O_6	**O_5**	**O_4**
Hémi-acétal obtenu			
Cycle à n atomes : n	7	**6**	**5**
Stabilité	moyenne	**Très bonne**	**Bonne**
Observé	NON	**OUI (>99,75%)**	**OUI (traces)**
NOM		**Glucopyranose**	**Glucofuranose**

Entre C_1 et	O_3	O_2	Linéaire
Hémi-acétal obtenu			
Cycle à n atomes : n	4	3	
Stabilité	Mauvaise (trop tendu)	Mauvaise (trop tendu)	
Observé	NON	NON	**OUI (<0.25%)**

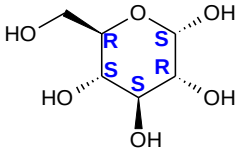
C. Stéréochimie de l'hémiacétalisation du glucose en glucopyranose

La réaction d'hémiacétalisation du glucose en glucopyranose fait intervenir le C_1 et le O_5. La stéréochimie des atomes C_2, C_3, C_4 et C_5 n'est donc pas

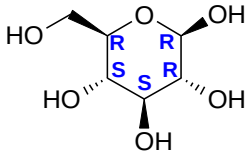
perturbée. Par contre un nouveau carbone asymétrique est né : le C_1 qui peut être R ou S. On obtient 2 composés cycliques qui sont diastéréoisomères et qui diffèrent par la configuration absolue d'un seul atome de carbone : on dit que ces deux composés diastéréoisomères sont **des anomères**. Le **C_1 est appelé carbone anomérique**.



D-Glucose



α-D-glucopyranose



β-D-Glugopyranose

$[\alpha(\alpha)]_D^{20} = 112°.g^{-1}.mL.dm^{-1}$ $[\alpha(\beta)]_D^{20} = 18.7°.g^{-1}.mL.dm^{-1}$

Identifier le C anomérique.

D. Mutarotation du glucose et loi de Biot

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

α-D-glucopyranose ⇆ Glucose linéaire ⇆ β-D-glucopyranose		
36%	<0.25%	64%

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