

## Définitions S2PC.3

### Extrait programme officiel PCSI

#### 6 Réactivité, transformations en chimie organique et stratégie de synthèse

##### 6.2 Réactions d'oxydoréduction en chimie organique

###### Niveau d'oxydation des espèces organiques

Les groupes caractéristiques et leur niveau d'oxydation.

###### Un exemple d'interconversion entre groupes caractéristiques : du groupe hydroxyalkyle au groupe carbonyle et inversement

Oxydation des alcools selon leur classe ; principe de l'oxydation contrôlée des alcools primaires.

Réduction du groupe carbonyle des aldéhydes et cétones en alcools par action du tétrahydroborate de sodium : mécanisme réactionnel en modélisant l'ion tétrahydroborate comme un ion hydrure.

- Identifier, le cas échéant, une conversion d'espèce organique comme un processus d'oxydation ou de réduction et associer les demi-équations électroniques correspondantes.
- Déterminer le ou les produits d'oxydation d'un alcool selon sa classe.
- Identifier le produit d'oxydation d'un alcool primaire à l'aide de données expérimentales ou spectroscopiques.
- Analyser à l'aide de données expérimentales la chimiosélectivité de réducteurs dans le cadre d'une stratégie de synthèse.

##### 6.3 Activation de groupes caractéristiques

###### Activation nucléophile des alcools et phénols

Formation d'alcoolates par réaction acide-base ou d'oxydo-réduction.

Synthèse d'éther-oxyde par la méthode de Williamson ; mécanisme réactionnel.

###### Activation électrophile des alcools

Activation des alcools in situ par protonation :  
– déshydratation acido-catalysée d'un alcool tertiaire ; régiosélectivité et stéréosélectivité éventuelles, mécanisme limite E1 ; compétition substitution/élimination dans le cas des alcools secondaires et tertiaires ;  
– conversion d'un alcool en halogénoalcane par action d'une solution concentrée d'halogénure d'hydrogène, mécanismes limites.

- Comparer la nucléophilie d'alcools de différentes classes à l'aide d'arguments stériques.
- Comparer la nucléophilie d'un alcool et de sa base conjuguée.
- Choisir une base pour déprotoner un alcool ou un phénol à partir d'une échelle de pKa.
- Proposer une voie de synthèse d'un éther-oxyde dissymétrique.
- Interpréter la formation de produits indésirables par la compétition entre les réactions de substitution et d'élimination.
- Comparer les réactivités des liaisons carbone-hétéroatome dans le cas des halogénoalcane, des alcools, des esters sulfoniques et des ions alkyloxonium.
- Prévoir les produits pouvant se former lors de la déshydratation d'un alcool, indiquer le ou les produits majoritaires.
- Commenter dans une synthèse multi-étapes le choix d'une activation in situ par protonation ou par passage par un tosylate ou un mésylate d'alkyle.

### Activation électrophile des alcools (suite)

Formation et réactivité d'esters sulfoniques :

- conversion d'un alcool en ester sulfonique ;
- formation d'alcène par élimination sur un ester sulfonique, mécanisme ;
- formation d'espèces chimiques par substitution nucléophile sur un ester sulfonique ; mécanisme.

- Commenter dans une synthèse multi-étapes le choix d'une activation in situ par protonation ou par passage par un tosylate ou un mésylate d'alkyle.

### Activation électrophile du groupe carbonyle

Acétalisation des aldéhydes et des cétones :

conditions expérimentales (APTS, appareil de Dean-Stark), mécanisme limite de l'acétalisation en milieu acide.

Hémiacétalisation acido-catalysée du glucose, mécanisme limite.

- Expliquer qualitativement l'augmentation de l'électrophilie du groupe carbonyle par protonation.

- Discuter la régiosélectivité de la réaction d'hémiacétalisation du glucose.

- Interpréter l'isomérisation du glucopyranose par le caractère renversable de l'hémiacétalisation.

## 6.4 Protection de groupes caractéristiques et stratégie de synthèse

### Protection – déprotection

Protection – déprotection du groupe carbonyle des aldéhydes et cétones par un diol ; conditions expérimentales, mécanisme de l'hydrolyse acide.

Protection – déprotection du groupe hydroxyle : utilisation d'une banque de réactions fournie.

- Justifier la nécessité de protéger un groupe caractéristique dans une synthèse multi-étapes.

- Identifier les étapes de protection et de déprotection d'un groupe carbonyle, d'un groupe hydroxyle ou d'un diol dans une synthèse multi-étapes.

- Proposer ou justifier, à partir d'une banque de réactions fournie, une méthode adaptée de protection du groupe hydroxyle.

- Analyser une synthèse multi-étapes en termes de stratégie de synthèse : ordre des étapes, protection de groupes caractéristiques.

### Approche élémentaire de l'analyse rétrosynthétique

Schéma rétrosynthétique.

- Proposer, à partir d'un schéma rétrosynthétique simple donné, une voie de synthèse d'une espèce cible.

- Concevoir une stratégie de synthèse pour une molécule simple.

- Choisir une stratégie de synthèse minimisant les impacts environnementaux.

## Cours S2PC.3 : Activation nucléophile des alcools et phénols

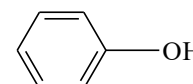
### Généralités

#### Alcool

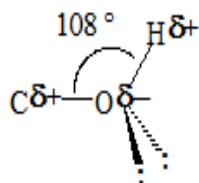
- Formule brute  $C_nH_{(2n+2)}O$  ou  $R-OH$ , le substituant hydroxyle doit être porté par un carbone tétraédrique.
- Différentes classes d'alcools, primaire, secondaire et tertiaire selon le nombre de groupes alkyles liés au carbone qui porte le substituant hydroxyle.
- Nomenclature par suffixe :  
 $H_3C-OH$  méthanol 0<sup>aire</sup>,  
 $H_3C-CH_2-CH_2-OH$  propan-1-ol I<sup>aire</sup>,  
 $H_3C-CH(OH)-CH_3$  propan-2-ol II<sup>aire</sup>,  
 $(H_3C)_3C-OH$  2-méthylpropan-2-ol III<sup>aire</sup>.
- Nomenclature par préfixe :  
 $HO_2C-CH(OH)-CH_3$  acide 2-hydroxypropanoïque.
- Les alcools sont très courants dans la nature, où on peut les isoler. Ils sont relativement stables et on peut donc assez facilement les synthétiser, ils interviennent dans un grand nombre de réactions chimiques (oxydation, substitution, élimination, ...)

#### Phénol

- Formule brute  $C_6H_5OH$  ou  $Ph-OH$  ou  $Ar-OH$ , le substituant hydroxyle est porté par un carbone trigonal d'un noyau benzénique ou aromatique.



#### Structure d'un alcool



méthanol ( $\rho = 1,71$  D)

**Électronégativité** :  $\chi(C) = 2,5$  ;  $\chi(O) = 3,4$  ;  $\chi(H) = 2,2$ .

L'électronégativité de O est plus grande que celle de C et de H, donc les liaisons C–O et O–H sont polaires. Il y a apparition de charges partielles positives ( $\delta^+$ ) sur C et H et négative ( $\delta^-$ ) sur O.

#### Conclusions

- la liaison H–O est relativement réactive par rupture hétérolytique :  $RO-H \rightarrow RO^- + H^+$  ;
- la liaison C–O ( $390 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ) est moins réactive que la liaison C–X, elle ne pourra pas se casser sans être préalablement activée, c'est-à-dire en modifiant la nature du groupe hydroxyle.

#### Propriétés chimiques

##### Acidité de BRÖNSTED de la liaison O–H



alcool = acide      base      ion alcoolate = base      acide conjugué

$R-O-H$  est un acide indifférent dans l'eau ;  $R-O^-$  est une base forte dans l'eau, donc l'ion alcoolate ne peut pas exister dans l'eau ; si on veut l'obtenir il faut travailler en solvant organique anhydre, par exemple son alcool conjugué ( $R-O-H$ ) ou de l'éther ordinaire ( $Et-O-Et$ ).

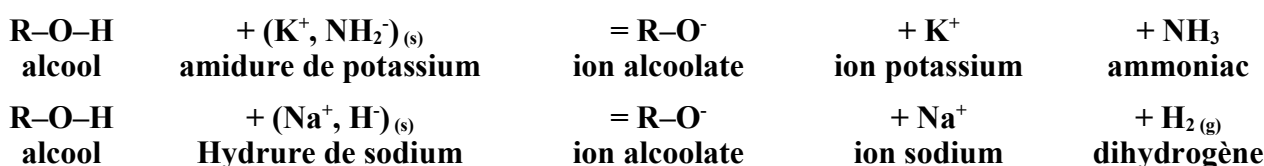
Échelle acido-basique en fonction de la classe des alcools :

classe		0 <sup>aire</sup>	I <sup>aire</sup>	II <sup>aire</sup>	III <sup>aire</sup>
alcool	phénol	méthanol	éthanol	propan-2-ol	2-méthylpropan-2-ol
pKa	10	15,5	15,9	17,1	18

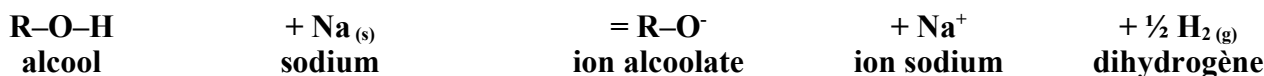
On déduit de cette comparaison, que plus l'alcool est de classe élevée plus l'ion alcoolate est basique ; l'ion phénolate est beaucoup moins basique à cause de la stabilisation par mésomérie.

sel basique	HO <sup>-</sup> , Na <sup>+</sup>	NH <sub>2</sub> <sup>-</sup> , K <sup>+</sup>	(iPr) <sub>2</sub> N <sup>-</sup> , Li <sup>+</sup>	Bu <sup>-</sup> , Li <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup> , H <sup>-</sup>
pKa	14	35	40	50	38

La réaction avec une solution alcoolique concentrée de base telle que la soude ou la potasse (NaOH, KOH) permet de former l'ion alcoolate lors de la réaction équilibrée. Par contre, leur préparation en solvant non-aqueux avec les bases précédentes donne des réactions quasi-totales :



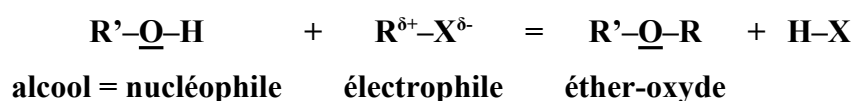
Un autre moyen d'obtenir les ions alcoolates est de faire une réaction d'oxydoréduction avec des réducteurs, comme les métaux alcalins, le sodium ou le potassium métallique :



**N.B.** : la réactivité avec les alcalins diminue avec l'augmentation de l'encombrement stérique.

### Nucléophilie des doublets de l'oxygène

Il s'agit de réaction nucléophile qui peuvent se produire suivant un mécanisme S<sub>N</sub>1 ou S<sub>N</sub>2.



Échelle de nucléophilie : PhOH > ROH (0<sup>aire</sup>) > ROH (I<sup>aire</sup>) > ROH (II<sup>aire</sup>) > ROH (III<sup>aire</sup>)

### Synthèse des éther-oxydes

#### Éther-oxyde

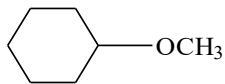
- Formule brute C<sub>n</sub>H<sub>(2n+2)</sub>O ou R-O-R', l'atome d'oxygène est lié à deux substituants alkyles ; on parle d'éther-oxyde ou d'alkoxyalcane.
- Différents types d'éther-oxyde en fonction des deux substituants alkyles :
  - si R = R', on a un éther-oxyde symétrique ;
  - si R ≠ R', on a un éther-oxyde mixte ;
  - si les trois atomes C-O-C appartiennent à un cycle, on a un éther-oxyde cyclique.

- Nomenclature pour les éther-oxydes non cycliques ; alkoxyalcane.  
La chaîne principale donne le nom de l'alcane et la chaîne secondaire donne le nom de l'alkoxy.

$\text{H}_3\text{C}-\text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  éthoxyéthane (éther-oxyde symétrique) **éther ordinaire**,

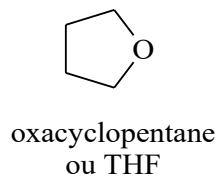
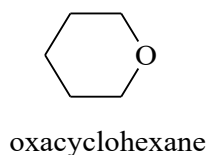
$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  méthoxyéthane (éther-oxyde mixte),

$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3$  2-méthoxy-2-méthylpropane (éther-oxyde mixte),

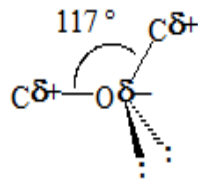


méthoxycyclohexane (éther-oxyde mixte).

- Nomenclature pour les éther-oxydes cycliques ; oxacycloalcane.  
On utilise le préfixe oxa pour signifier l'existence de l'atome d'oxygène dans le cycle et le nom du cycloalcane correspondant au nombre total d'atomes du cycle :



- Les éther-oxydes sont très courant dans la nature, ils sont plus stables que les alcools.



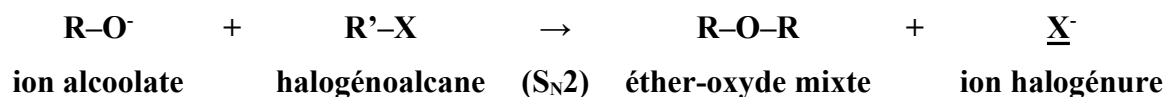
éthoxyéthane ( $p = 1,14\text{D}$ )

molécule stable et relativement inerte => bon solvant polaire aprotique

## Synthèse de Williamson

Les ions alcoolate sont de bien meilleurs nucléophiles que leur alcool conjugué ; il est donc plus intéressant de les utiliser pour l'obtention d'éther-oxyde lors de substitution nucléophile sur des halogénoalcane par exemple, à condition de ne pas être dans les conditions où l'élimination sera favorisée.

### Équation bilan et conditions opératoires



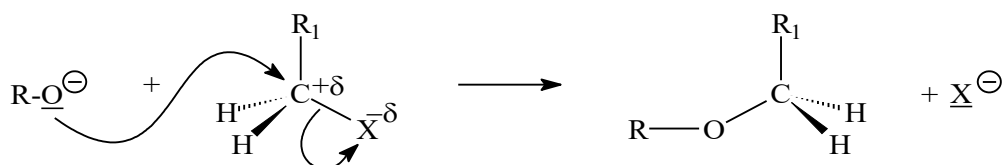
- Il faut utiliser un ion alcoolate peu basique et un halogénoalcane primaire pour minimiser le plus possible les risques d'élimination. Il ne faut pas utiliser de solvant protique, sinon cela détruit l'ion alcoolate.

- Les solvants que l'on peut utiliser sont :

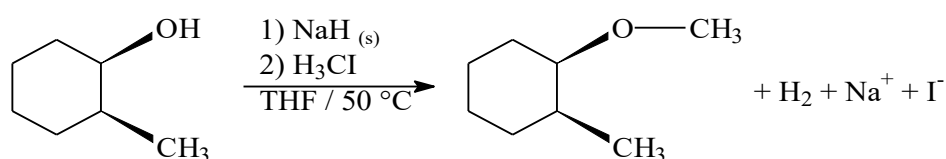
- l'alcool conjugué (ROH) de l'ion alcoolate (RO<sup>-</sup>) mis à réagir lors de la réaction ;
- un solvant aprotique peu polaire type éther-oxyde (Et-O-Et, THF, dioxane).

## Mécanisme réactionnel

- Il faut tout d'abord former l'ion alcoolate.
- Puis il se produit un mécanisme  $S_N2$  :



## Exemple :

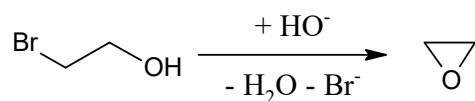


## Synthèse des époxydes

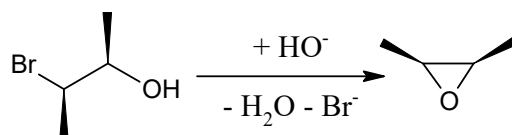
Un époxyde est un éther cyclique à trois atomes ; le plus simple des époxydes est appelé oxacyclopropane, les autres peuvent être considérés comme des dérivés substitués du précédent.

Les époxydes sont des intermédiaires de synthèse très souvent utilisés en chimie organique où l'on met à profit leur grande réactivité contrairement aux autres éther-oxydes (cycliques ou non). Ils combinent en effet l'intérêt de posséder une tension de cycle importante et d'avoir un atome d'oxygène nucléofuge. Ils peuvent être ouverts dans des conditions douces par de très nombreux réactifs nucléophiles en milieu basique ou en milieu acide.

Une synthèse de Williamson, soit une  $S_N2$  intramoléculaire permet la synthèse des époxydes en utilisant des halogénohydrines (ou halohydrine) comme composés de départ en milieu basique pour former l'ion alcoolate :



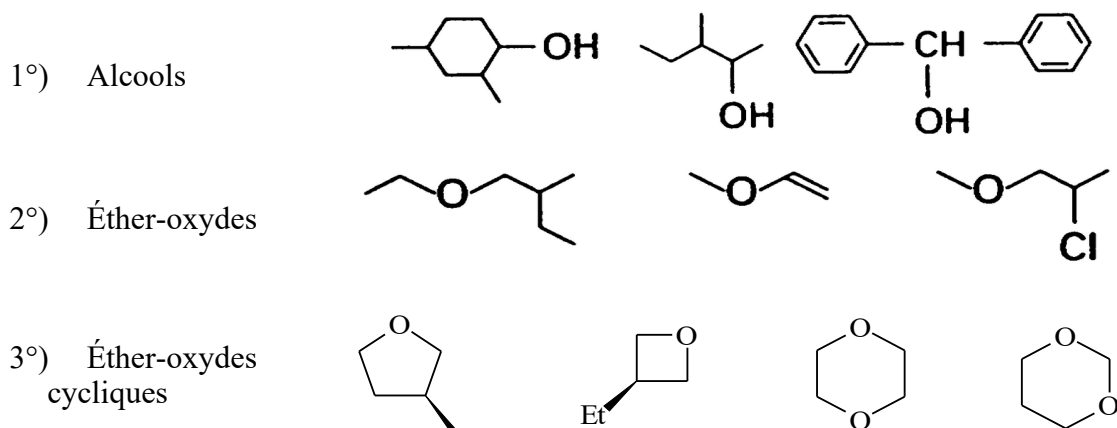
Lorsqu'on effectue ce type de réaction à partir du (2R, 3R)-3-bromobutan-2-ol, on obtient un époxyde méso. Cela montre que l'atome d'oxygène et le nucléofuge sont en position antipériplanaire lors de la substitution, à cause de l'inversion de Walden du mécanisme  $S_N2$  :



## Activité S2PC.4 : Activation nucléophile des alcools et des phénols

### activité S2PC.4.1 Nomenclature

Préciser la nomenclature des composés suivants :

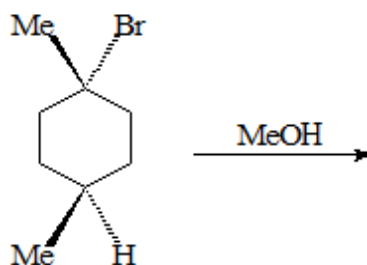


### activité S2PC.4.2 Déprotonation du butan-1-ol

Écrire l'équation de la réaction du butan-1-ol avec l'amidure de sodium  $\text{NaNH}_2$  et le sodium  $\text{Na}$ .

### activité S2PC.4.3 Mécanisme $\text{S}_{\text{N}}1$

1°) Écrire les formules des deux produits de substitution de la réaction présentées ci-dessous.



- 2°) Expliquer la formation de chacun de ces produits, en faisant appel à des arguments relatifs au mécanisme.
- 3°) Si la réaction est interrompue avant son achèvement on observe la présence, dans le mélange réactionnel, d'un isomère du substrat de départ. Représenter sa structure et expliquer comment il s'est formé.

### activité S2PC.4.4 Synthèse d'éther-oxydes

Proposer des synthèses efficaces de chacun des éthers-oxydes suivants en employant des alcools et des halogénoalcanes comme substrats de départ et des espèces inorganiques de votre choix.

- 1°) 2-éthoxybutane
- 2°) 2,2-diméthylloxacyclopentane
- 3°) 1-butoxy-1-méthylcyclohexane

### activité S2PC.4.5 Synthèse de Williamson

1°) Le 1-chlorobutan-2-ol est traité à température ambiante, en milieu basique dilué, pour conduire à un composé cyclique.

a°) Écrire le mécanisme de cette réaction et son bilan.

b°) À quelle famille de molécules appartient le produit obtenu ?

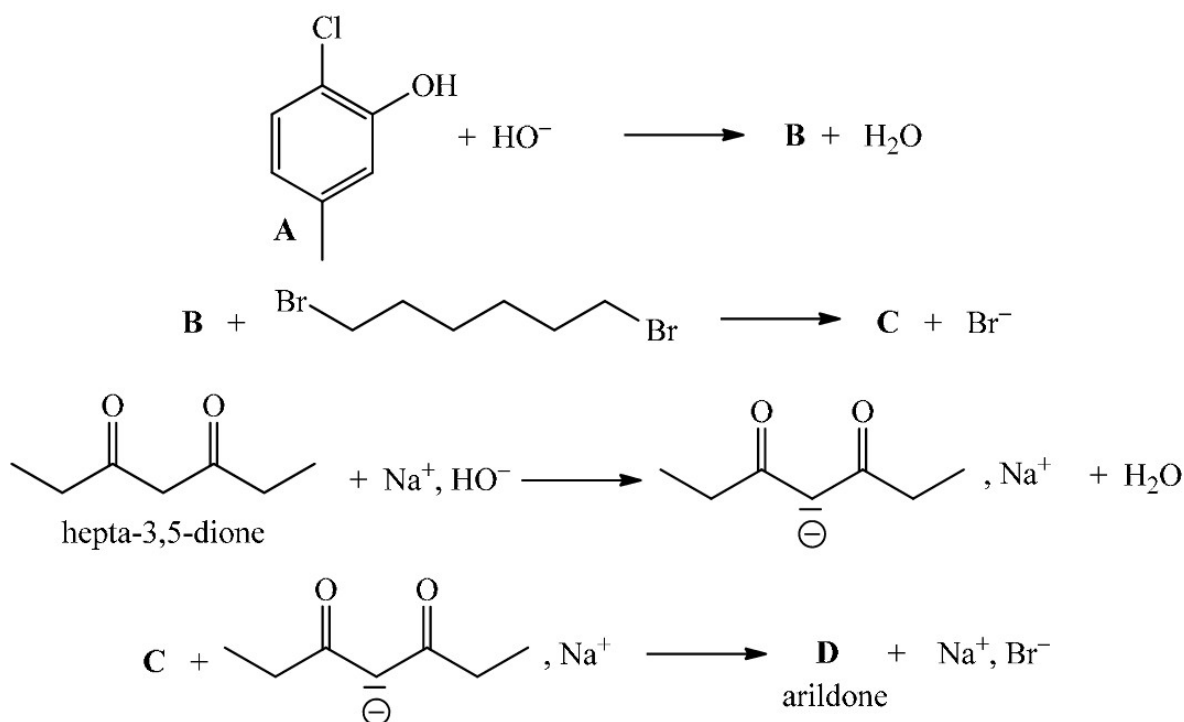
2°) Le (1R,2R)-2-bromocyclopentanol réagit dans les mêmes conditions que le 1-chlorobutan-2-ol tandis que le (1R,2S)-2-bromocyclopentanol ne réagit pas.

a°) Indiquer le produit obtenu à partir du (1R,2R)-2-bromocyclopentanol.

b°) Proposer une explication pour la non réaction du (1R,2S)-2-bromocyclopentanol dans ces conditions.

### activité S2PC.4.6 Synthèse d'un médicament : l'arildone

L'arildone est un médicament qui empêche les virus de la poliomyélite et de l'herpès de libérer leur ADN, et les rend donc inoffensifs. Il est obtenu par la séquence réactionnelle suivante :



1°) Le substrat de départ **A** est déprotoné par une solution aqueuse de soude ; justifier.

2°) Proposer un mécanisme pour la transformation de **B** en **C**. Comment appelle-t-on cette réaction ?

3°) En écrivant une forme mésomère de sa base conjuguée, justifier l'acidité particulière des atomes d'hydrogène situés entre les deux fonctions cétone de l'hepta-3,5-dione.

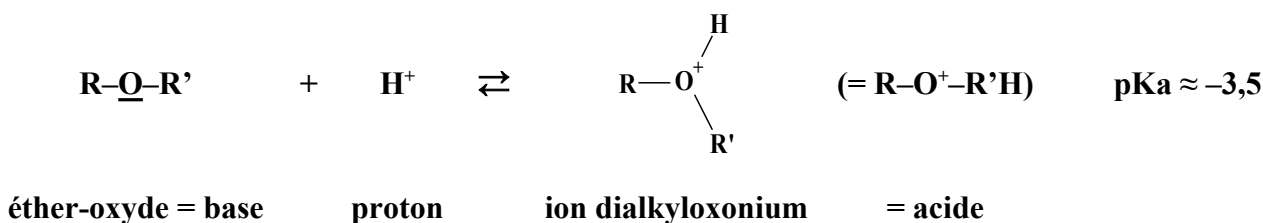
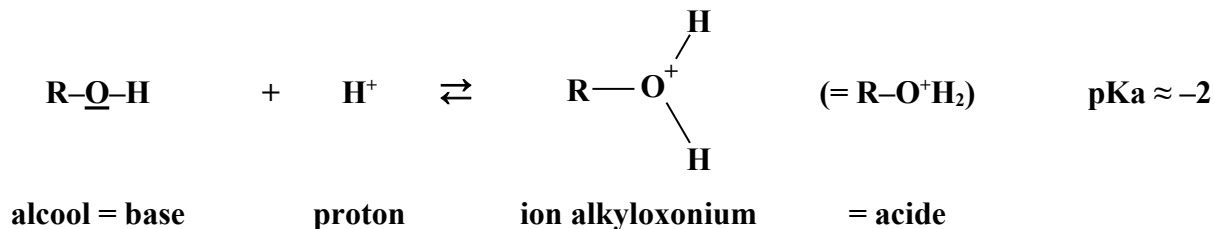
4°) Proposer une représentation topologique de l'arildone **D**, ainsi qu'un mécanisme pour sa formation.



## Cours S2PC.4 : Activation électrophile des alcools

### Propriétés des doublets de l'oxygène

#### Basicité de BRÖNSTED des doublets de l'oxygène



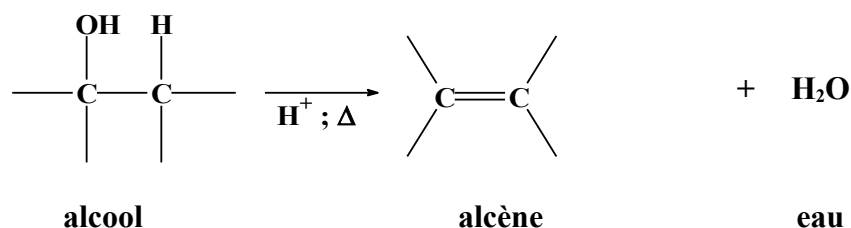
R-O-H et R-O-R' sont des bases indifférentes dans l'eau ; R-O<sup>+</sup>H<sub>2</sub> et R-O<sup>+</sup>-R'H sont des acides forts dans l'eau, donc les ions alkyloxonium et dialkyloxonium ne peuvent pas exister dans l'eau. Par contre, ils sont présents en faible quantité en solution concentrée d'acide fort (HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>).

#### Rupture hétérolytique de la liaison C-O

La polarité de la liaison C-O prédispose une rupture hétérolytique. Par contre, sa grande énergie de liaison impose une certaine stabilité qui implique une activation obligatoire de la molécule d'alcool pour affaiblir la liaison C-O, par exemple en formant un ion alkyloxonium (R-OH<sub>2</sub><sup>+</sup>) ou un complexe acide/base de Lewis : **R-O<sup>+</sup>-H<sub>2</sub> = R<sup>+</sup> + H<sub>2</sub>O**

### Passage des alcools aux alcènes

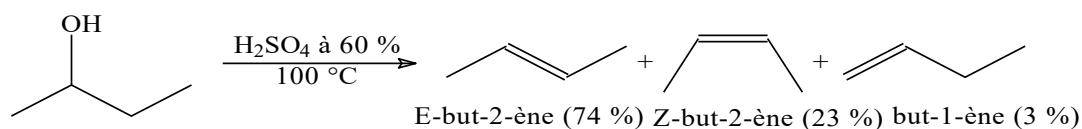
#### Équation bilan et conditions opératoires



On parle de déshydratation intramoléculaire, en effet, il se produit une β-élimination d'une molécule d'eau en chauffant l'alcool en présence d'acide fort (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ou H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>).

**Réactivité :** ROH III<sup>aire</sup> > ROH II<sup>aire</sup> >> ROH I<sup>aire</sup>.

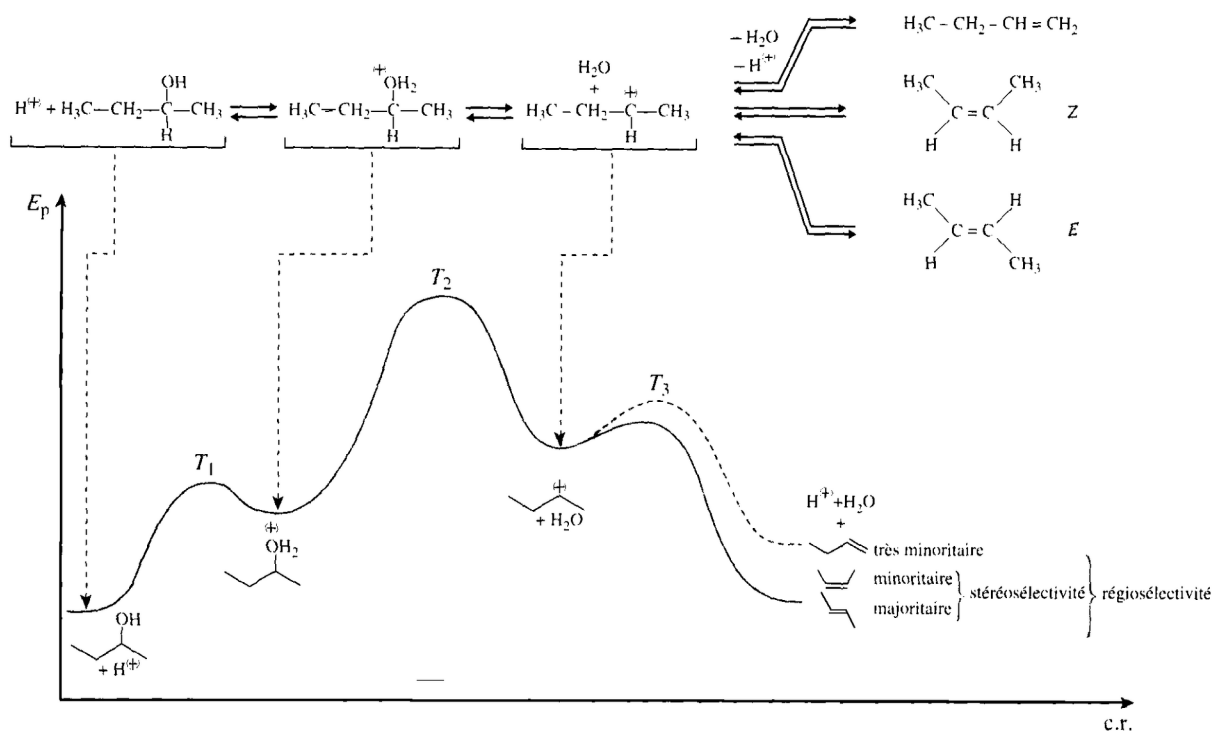
**Exemple :** élimination sur le butan-2-ol à 80 °C



## Régiosélectivité et stéréosélectivité

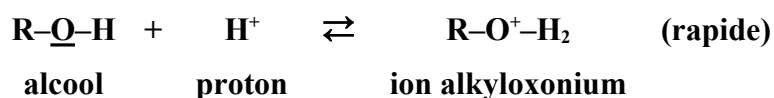
Cette  $\beta$ -élimination suit la règle de Zaytsev.

### Profil énergétique

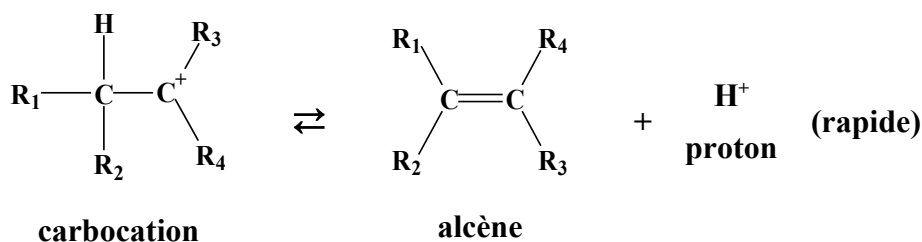
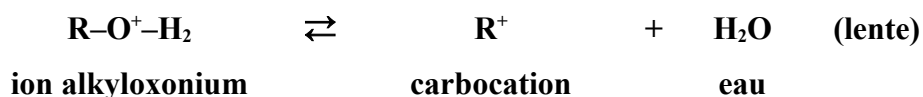


### Mécanisme réactionnel

- La réaction est très difficile pour les alcools I<sup>aires</sup>, par contre elle est facile pour les alcools III<sup>aires</sup> ; donc il faut envisager seulement un mécanisme de type E1 à partir de l'ion alkyloxonium.
- Dans tous les cas la réaction a lieu en milieu acide fort et la première étape élémentaire est un équilibre acido-basique rapide :



- Ensuite il se produit un mécanisme E1 à partir de l'ion alkyloxonium :

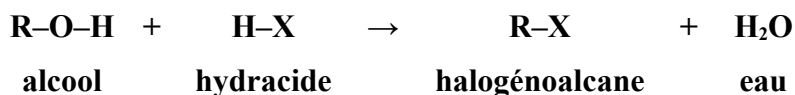


Tout le mécanisme est équilibré dans les conditions de la réaction ; l'élimination de l'eau formée permet de déplacer quantitativement l'équilibre vers la formation de l'alcène. Le départ du proton de la dernière étape peut être favorisée par un base faible du milieu.

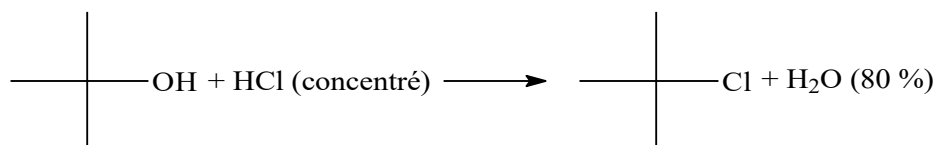
## Passage des alcools aux halogénoalcane

### Action des hydracides H-X

#### Équation bilan et conditions opératoires



Exemple :



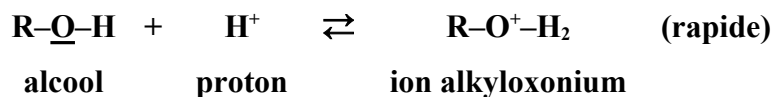
#### Réactivité

- ROH III<sup>aire</sup> > ROH II<sup>aire</sup> > ROH I<sup>aire</sup> > MeOH (nature du mécanisme) ;
- H-I > H-Br >> H-Cl (réactivité du nucléophile X<sup>-</sup>) ;
- La réaction peut être catalysée par les acides fort (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>).

#### Mécanisme réactionnel

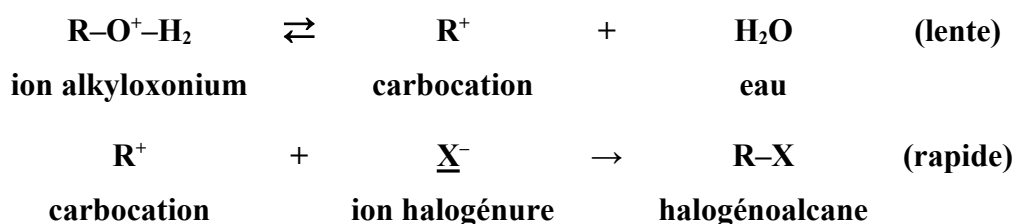
- Protonation par H<sup>+</sup> issu de HX → H<sup>+</sup> + X<sup>-</sup> ou H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> → H<sup>+</sup> + HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>

Dans tous les cas la réaction a lieu en milieu acide fort et la première étape élémentaire est un équilibre acido-basique rapide :



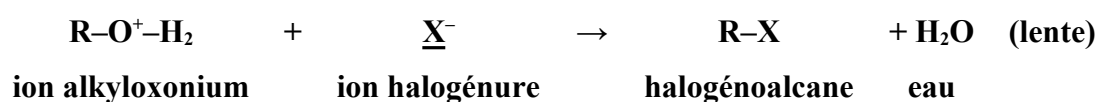
- Alcool III<sup>aire</sup> et II<sup>aire</sup>

Dans le cas des alcools III<sup>aires</sup> et II<sup>aires</sup>, il se produit alors un mécanisme S<sub>N</sub>1 à partir de l'ion alkyloxonium. On retrouve les caractéristiques d'un mécanisme S<sub>N</sub>1 vu pour la liaison C-X :



- Alcool I<sup>aire</sup>

Dans le cas des alcools I<sup>aires</sup>, il se produit alors un mécanisme S<sub>N</sub>2 à partir de l'ion alkyloxonium, sa vitesse est très lente à cause du milieu acide qui est très protique :



## Sulfonylation

### Bilan et conditions expérimentales

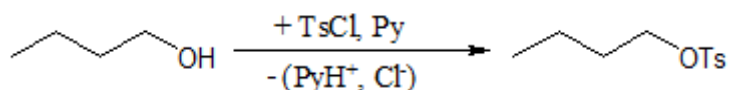
Une solution pour améliorer le caractère nucléofuge du groupe hydroxyle est de le remplacer par un autre groupe comme la fonction ester sulfonique  $R-O-SO_2-R'$ . Les plus courants sont le méthylsulfonate appelé aussi mésylate où  $R'$  est un groupe méthyle ( $-CH_3$ ) et le paratoluène sulfonate appelé tosylate où  $R'$  est le groupe 4-méthylphényle ( $-C_6H_4-CH_3$ ).

Leur préparation se fait à partir du chlorure de mésyle  $CH_3-SO_2-Cl$  (noté MsCl) ou du chlorure de paratoluènesulfonyl (ou chlorure de tosyl)  $CH_3-C_6H_4-SO_2-Cl$  (noté TsCl).

Ce dernier est le plus utilisé, c'est un dérivé de l'acide paratoluènesulfonique  $CH_3-C_6H_4-SO_2-OH$  (noté Ts-OH ou APTS) qui est un acide fort :  $pK_a(TsOH/TsO^-) = -7$ .

L'APTS est souvent utilisé comme catalyseur acide, car il est soluble en milieu organique. Sa base conjuguée l'ion paratoluène sulfonate ou ion tosylate  $Ts-O^-$  est un excellent nucléofuge ; cela s'explique, car cet ion est stabilisé par mésomérie.

La réaction entre Ts-Cl et un alcool conduit au paratoluène sulfonate d'alkyle  $R-O-Ts$  souvent appelé tosylate d'alkyle :



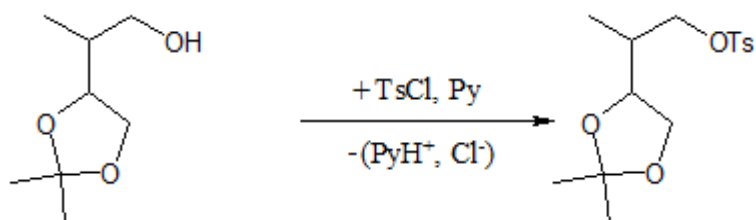
**N.B. :** dans les deux réactions, on utilise de la pyridine (Py) qui est une base faible qui permet de piéger le proton  $H^+$  et l'ion chlorure  $Cl^-$  libérés en formant une paire d'ions ( $PyH^+$ ,  $Cl^-$ ).

### Utilisation des dérivés sulfonylés

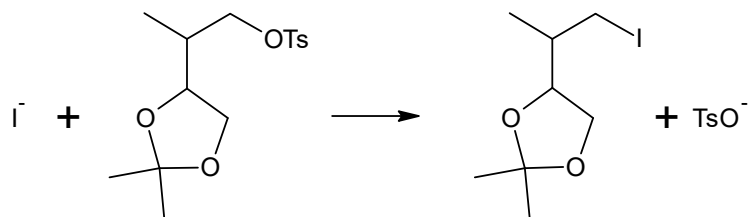
#### Substitution nucléophile

Les ions tosylate sont de très bons nucléofuges ce qui peut être mis en relation avec leur caractère de bases très faibles donc très stables. Ils peuvent être déplacés par de nombreux nucléophiles.

On commence par synthétiser le tosylate d'alkyle :

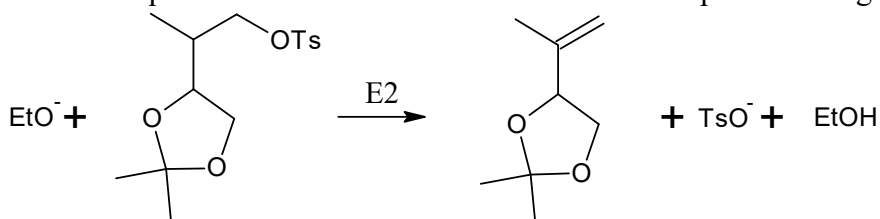


Puis on lui fait subir une  $S_N$  (1 ou 2 en fonction de la classe) en présence d'un nucléophile (ici  $I^-$ ) :



#### Élimination

Si on utilise une base forte (ici  $EtO^-$ ) sur le tosylate d'alkyle, on observe des réactions d'élimination suivant un mécanisme E2 qui conduit à la formation d'alcène avec respect de la règle de Zaytzev :



## Activité S2PC.5 : Activation électrophile des alcools

### activité S2PC.5.1 Réactivité du butan-1-ol

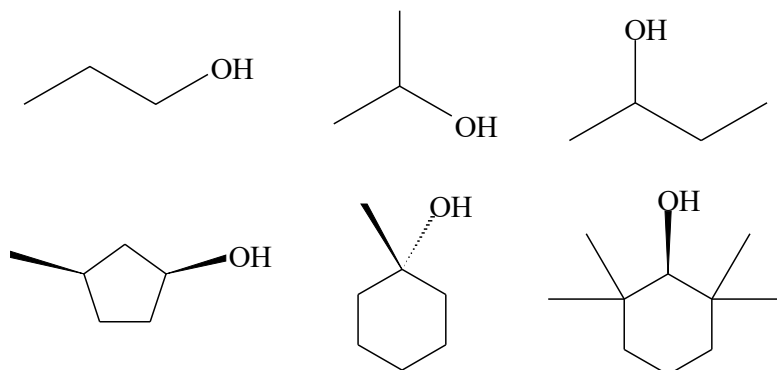
Écrire l'équation-bilan de la réaction du butan-1-ol avec chacun des réactifs suivants :

- 1°) HCl
- 2°) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentré à 130°C

### activité S2PC.5.2 Réactions en milieu acide

Pour chacun des alcools suivants :

- 1°) Nommer l'alcool.
- 2°) Écrire la structure de l'ion oxonium résultant de la protonation par un acide fort.
- 3°) Si l'ion oxonium est capable de perdre aisément une molécule d'eau, écrire la structure du carbocation qui en résulte.
- 4°) Écrire la formule de tous les produits résultant de la réaction d'élimination.



### activité S2PC.5.3 Bromation des alcools primaires

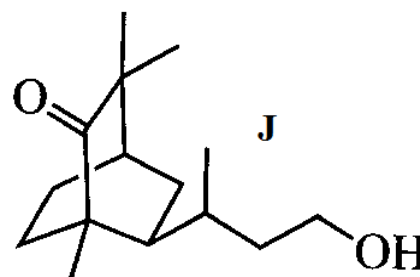
Les alcools primaires sont très souvent transformés en bromoalcane à la suite d'un traitement par NaBr dans H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> aqueux. Expliquer comment cette réaction se réalise et pourquoi cette méthode peut être considérée comme supérieure à celle où il est fait usage d'une solution aqueuse de HBr concentré.

### activité S2PC.5.4 Synthèse du patchoulol

Nous étudions ici une partie de la synthèse du patchoulol qui est un alcool. Il est issu de l'huile essentielle d'une famille de plantes, les patchoulis, voisines des menthes, et utilisé en parfumerie moderne. La molécule **J** de formule brute C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> est le substrat initiale des réactions que nous allons étudier.

Traité par le chlorure de tosylo (chlorure d'acide de l'acide paratoluène sulfonique) noté Ts-Cl, dans la pyridine solvant basique de formule brute C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N notée Pyr, **J** fournit **K**.

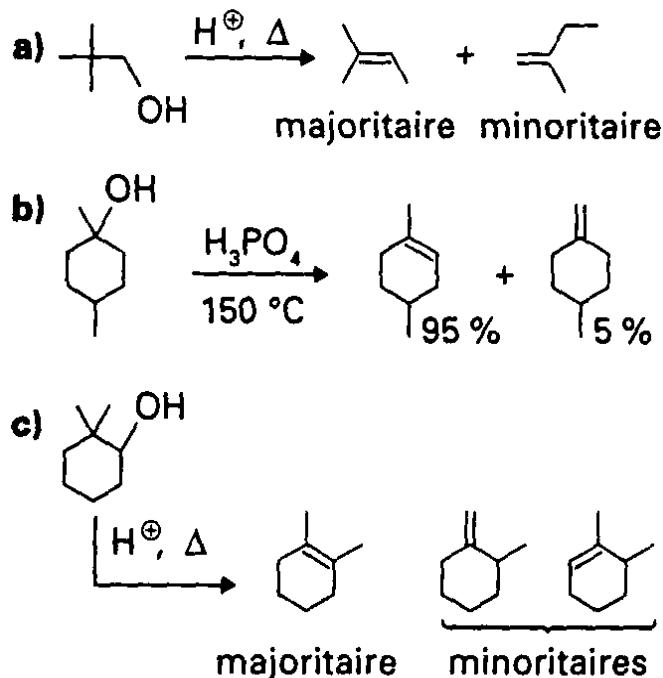
Celui-ci est ensuite mélangé à une solution concentrée d'iodure de sodium NaI dans la propanone, ce qui permet d'isoler **L** de formule brute C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>IO.



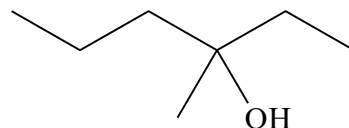
- 1°) Préciser les formules semi-développées de **K** et **L**.
- 2°) Préciser la nature des mécanismes permettant les transformations de **J** en **K** et de **K** en **L**.
- 3°) Pour quelle raison passe-t-on par l'intermédiaire du tosylate **K** ?

### activité S2PC.5.5 Réactions d'élimination et réarrangement de carbocations

Écrire étape par étape les mécanismes expliquant la formation de chaque produit ainsi que leur pourcentage respectif :



### activité S2PC.5.6 Réactions sur un alcool



1°) Un composé A à la formule semi-développée suivante :

- a°) Nommer le composé A.
- b°) Représenter les configurations du composé A, préciser leur configuration absolue et la relation de stéréoisométrie.

2°) L'acide bromhydrique est mis à réagir en milieu aqueux, sur le composé A et conduit à un dérivé bromé B.

- a°) L'addition supplémentaire d'ion bromure au mélange réactionnel est sans influence sur la vitesse de la réaction. Quelle information cette constatation apporte-t-elle sur le mécanisme de la réaction ?
- b°) Donner le mécanisme de cette réaction en précisant les valeurs relatives des constantes de vitesse des différentes étapes.
- c°) Nommer le produit de la réaction. Ce produit possède-t-il une activité optique ? Justifier la réponse.
- d°) Ce type de réaction est-il sensible à l'encombrement stérique ? Justifier la réponse.

3°) Le composé A chauffé en présence d'acide sulfurique, conduit à un mélange d'isomères.

- a°) Donner le mécanisme de cette réaction.
- b°) Déterminer les différents composés obtenus, nommer les, indiquer, s'il a lieu, leur configuration et préciser celui ou ceux qui sont prépondérants.

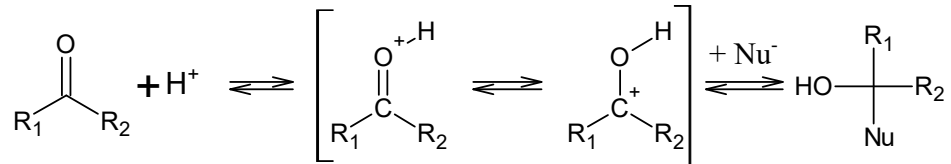
## Cours S2PC.5 : Activation électrophile du groupe carbonyle

### Le groupe carbonyle

#### Activation électrophile

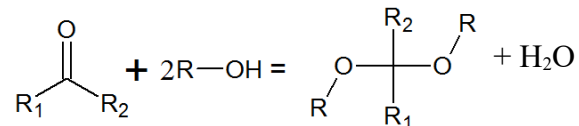
Le groupe carbonyle (comme les alcools) peut être activé par protonation en milieu acide (ou par formation d'un adduit de Lewis en présence d'un acide de Lewis  $A\Box$ ).

Dans le cas de mauvais nucléophile, comme les alcools ROH, il peut être plus efficace de travailler en milieu acide, en utilisant une activation électrophile :



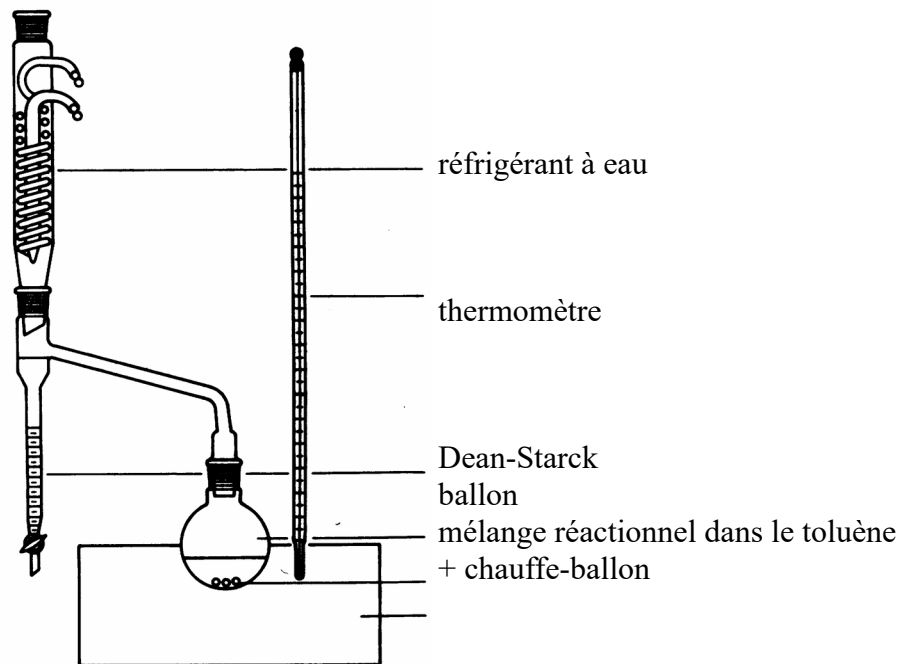
#### Acétalisation

La réaction entre un groupe carbonyle et deux molécules d'alcool fournit un acétal :



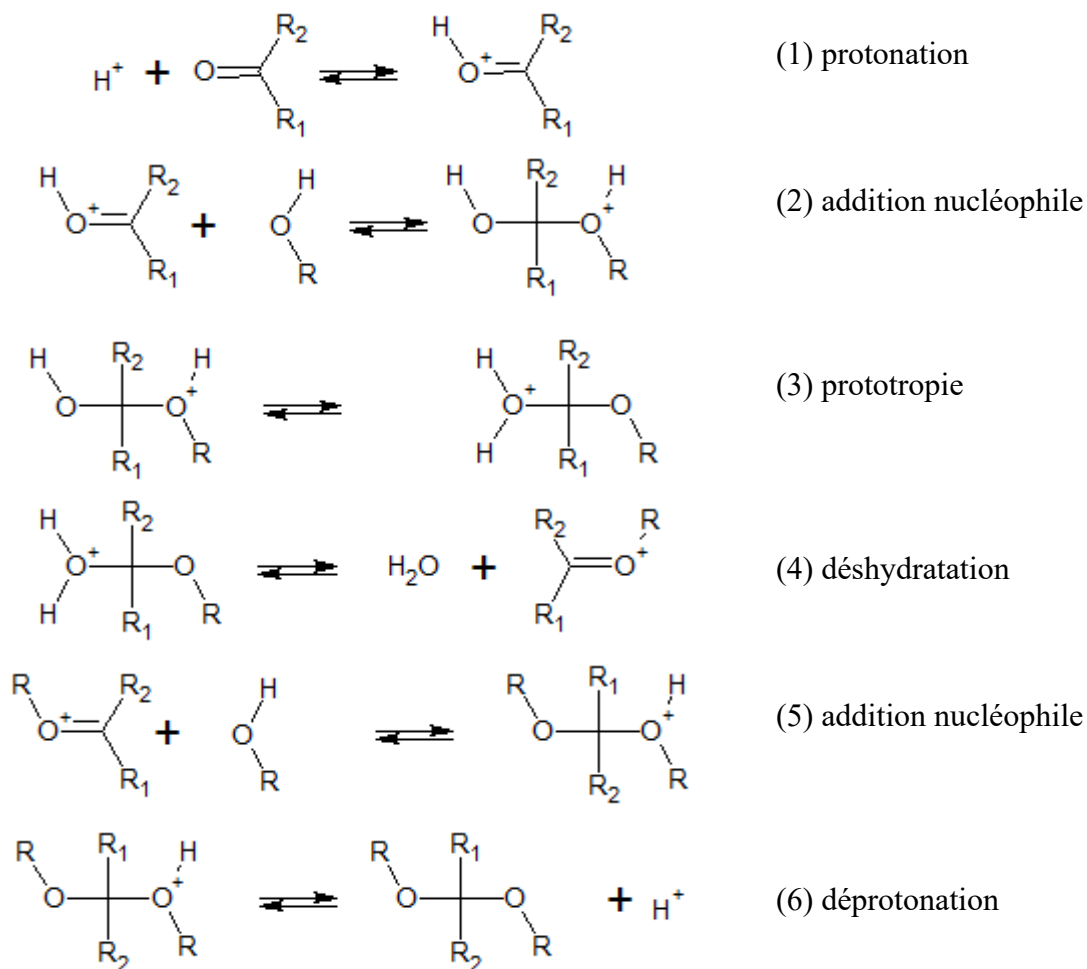
La synthèse des acétals est catalysée spécifiquement par les acides. On utilise souvent l'acide paratoluène sulfonique ( $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3\text{H}$  ou APTS) de préférence à l'acide sulfurique, car il est stable en phase organique (solvant aprotique).

L'équilibre est défavorable au produit. Un moyen de déplacer sa position consiste à éliminer l'eau. On y parvient en utilisant le toluène  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$  comme solvant ; l'eau et le toluène (moins dense) forment un mélange non miscible. On piège l'eau dans un décanteur du type Dean-Stark décrit ci-dessous :



Montage à reflux avec Dean-Stark

Le mécanisme réactionnel se fait en 6 étapes :

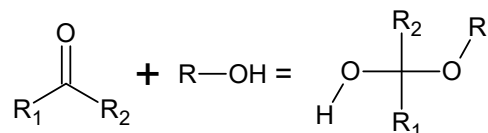


Les acétals sont, comme les éthers, des composés peu réactifs. Ils sont stables en milieu basique et oxydant. En revanche, ils redonnent facilement l'alcool et le dérivé carbonyle de départ par hydrolyse en milieu acide ( $\text{H}_3\text{O}^+/\text{H}_2\text{O}$ ).

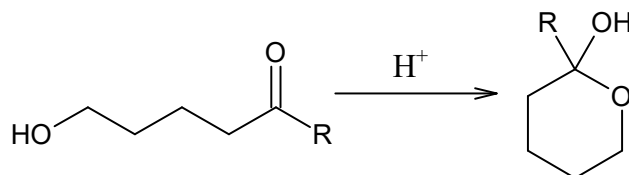
### Hémiacétalisation du glucose

#### Hémiacétalisation

La réaction entre un alcool et un aldéhyde ou une cétone conduit à un hémiacétal (ou hydroxyacétal) :



La réaction est catalysée en milieu acide, elle aboutit à un équilibre qui est généralement en faveur des réactifs. Une hémiacétalisation intramoléculaire conduisant à un cycle à 5 ou 6 atomes est thermodynamiquement favorisée :

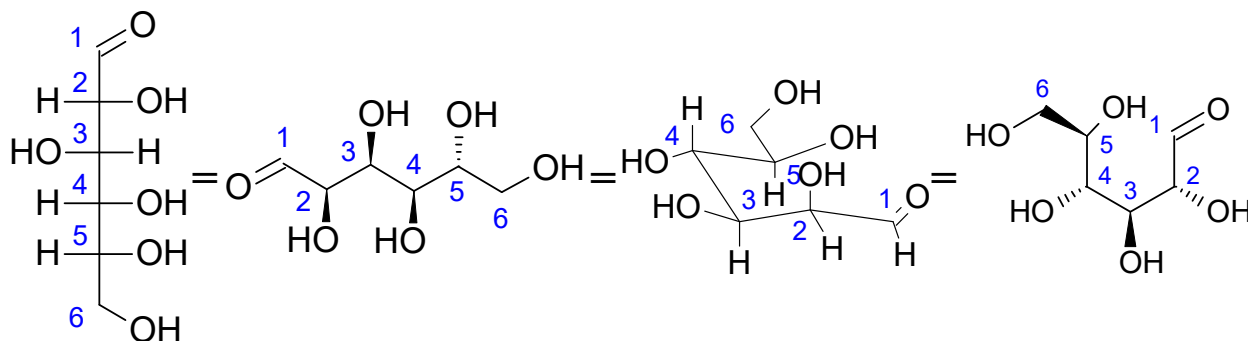




## Le glucose

Le glucose naturel est le (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexanal.

Il est représenté ci-dessous en projection de Fischer (H.P.), en représentation de Cram et en pseudo-perspective :

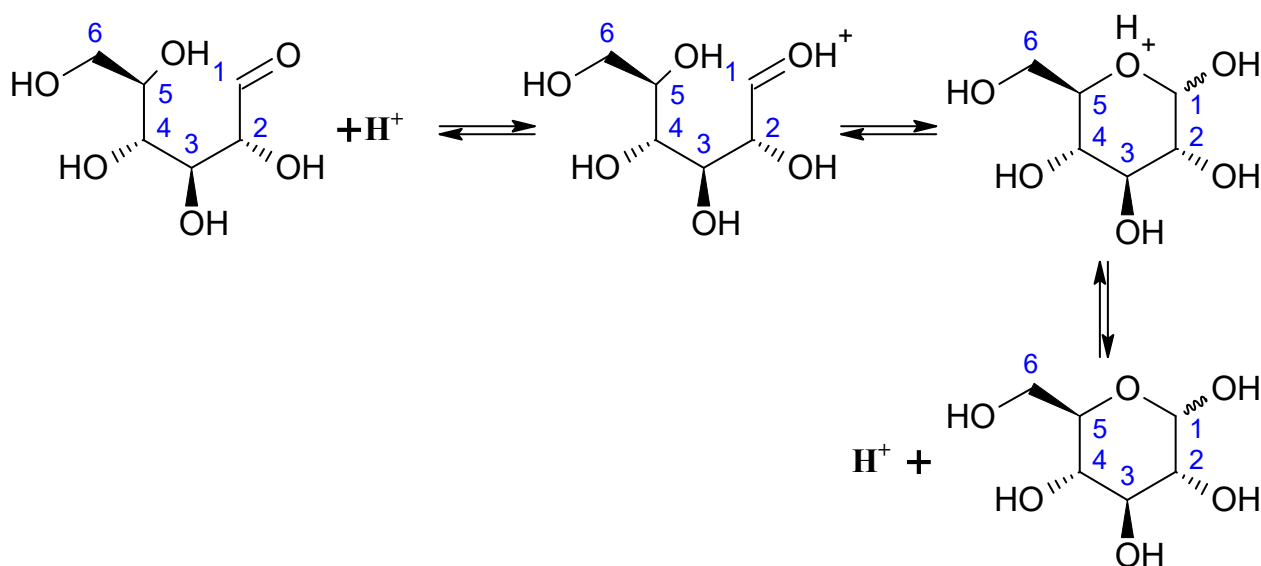


On constate que la molécule possède 5 fonctions alcool et 1 fonction aldéhyde, ce qui permet d'envisager des réactions intramoléculaires du type hémiacétalisation.

### Hémiacétalisation du glucose

L'hémiacétalisation intramoléculaire des sucres comme le glucose fournit des cycles à 6 chaînons appelés pyranoses ou à 5 chaînons appelés furanoses. Dans le cas du glucose, la formation de cycles à 6 chaînons est de loin la plus importante (on parle de régiosélectivité). Nous allons nous intéresser à ce dernier cas.

La réaction catalysée par les acides conduit à un équilibre qui est en faveur du produit. Puisque la réaction peut affecter l'une ou l'autre des deux faces du groupe carbonyle, on obtient deux produits diastéréoisomères à cause de l'apparition d'un nouveau carbone asymétrique en position 1 :

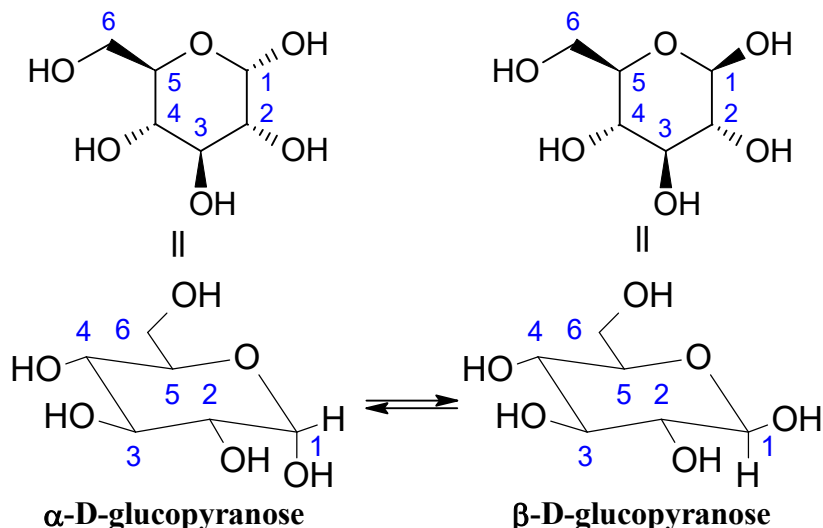


Ces diastéréoisomères diffèrent par la configuration d'un seul atome de carbone asymétrique ( $C_1$ ).

Pour distinguer ces diastéréoisomères particuliers dont le carbone asymétrique est le carbone hémiacétalique (C<sub>1</sub>) et non un atome de carbone quelconque, on leur donne le nom d'anomères notés α ou β.

La stabilité relative des anomères α et β fait intervenir plusieurs facteurs antagonistes : facteur stérique (position axiale et équatoriale des différents substituants), facteur électronique (effet anomère correspond à la préférence axiale d'un substituant X fortement électronégatif situé sur l'atome de carbone en α de l'oxygène dans un hétérocycle du type pyrane) et le solvant.

La solution est le siège d'un équilibre qui s'établit par l'intermédiaire de la forme ouverte :



L'équilibre, dit d'épimérisation, s'accompagne d'un phénomène optique appelé mutarotation que l'on observe lorsqu'on dissout dans l'eau l'un des deux composés purs.

Le pouvoir rotatoire du mélange passe de la valeur caractéristique de ce composé pur à une valeur correspondant au mélange en équilibre des deux anomères. La mesure du pouvoir rotatoire du mélange permet alors de déterminer les concentrations des anomères à l'équilibre :

Composé	$\alpha$ -D-glucopyranose pur	$\beta$ -D-glucopyranose pur	mélange à l'équilibre
$[\alpha]$ ( $^{\circ} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{dm}^{-1}$ )	112	19	52,5

Soit x la fraction molaire en anomère α (on suppose la forme ouverte est très minoritaire), on aura :

$$[\alpha] = x [\alpha]_{\alpha} + (1 - x) [\alpha]_{\beta} \Rightarrow x = \frac{[\alpha] - [\alpha]_{\beta}}{[\alpha]_{\alpha} - [\alpha]_{\beta}} = 0,35 \text{ et } (1 - x) = 0,65 \Rightarrow \text{l'anomère } \beta \text{ est majoritaire.}$$

## Activité S2PC.6 : Activation électrophile des groupes carbonyles

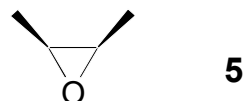
### activité S2PC.6.1 Préparation d'un acétal cyclique

1°) Réaction d'acétalisation

a°) Rappeler l'équation-bilan de la réaction entre la propanone et le méthanol en excès. Proposer un mécanisme pour cette réaction, en milieu acide.

b°) Donner la formule semi-développée du produit cyclique, que l'on notera **4**, obtenu par réaction entre la propanone et le (*Z*)-but-2-ène-1,4-diol, en milieu acide.

c°) Cette réaction est-elle possible à partir du (*E*)-but-2-ène-1,4-diol ?

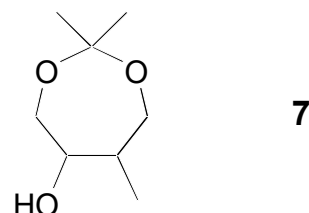


2°) Obtention d'un acétal cyclique

a°) Quels produits, que l'on notera **6a** et **6b**, obtient-on par réaction de l'époxyde **5** (de structure donnée ci-dessus) avec une solution aqueuse d'ion hydroxyde HO<sup>-</sup> ? Quel est le lien stéréochimique entre **6a** et **6b** ? En quelles proportions sont-ils obtenus ?

b°) Dans la réaction étudiée à la question a°), quel est le rôle de l'ion hydroxyde ? En déduire, par analogie, la structure du (des) produit(s) (C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>O) obtenu(s) lors de la réaction entre **5** et le bromure de méthylmagnésium suivie d'hydrolyse.

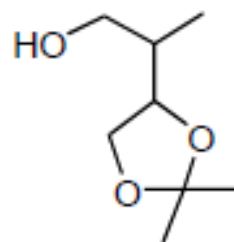
c°) En déduire une méthode d'obtention de l'acétal cyclique **7** (de structure donnée ci-contre) à partir de **4** (on ne se préoccupera pas de la stéréochimie de ce produit).



3°) Réarrangement en acétal cyclique **3**

a°) En milieu acide, le composé **7** se réarrange en son isomère **3**. Proposer un mécanisme pour cette réaction (passant par l'ouverture de l'acétal **7**).

b°) Quel produit (contenant un cycle à six atomes) aurait-on aussi pu obtenir a priori lors de ce réarrangement ?



4°) Identification de l'acétal cyclique **3** par RMN

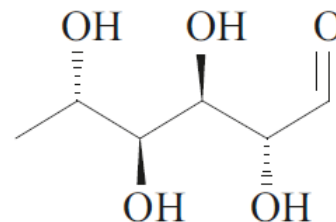
Le spectre de RMN du proton du composé **3** fait apparaître, entre autres :

- un doublet intégrant pour 3H de déplacement chimique  $\delta = 0,96$  ppm (noté *a*) ;
- un singulet intégrant pour 6H de déplacement chimique  $\delta = 1,36$  ppm (noté *b*) ;
- un multiplet intégrant pour 1H de déplacement chimique  $\delta = 1,85$  ppm (noté *c*) ;
- un multiplet intégrant pour 1H de déplacement chimique  $\delta = 4,12$  ppm (noté *d*).

Identifier les protons correspondant à ces quatre signaux dans la molécule **3**.

**Rappel** : déplacements chimiques de protons (indiqués en gras)

**H**<sub>3</sub>C-C :  $\delta = 1$  ppm environ et **H**<sub>3</sub>C-O :  $\delta = 4$  ppm environ



### activité S2PC.6.2 Étude du sucre

1°) Le rhamnose naturel est représenté ci-contre :

Donner le nom systématique du rhamnose en précisant la configuration de chaque carbone asymétrique.

2°) Combien cette molécule possède-t-elle de stéréoisomères de configuration ?

3°) Comme tous les sucres, le rhamnose n'est pas stable en chaîne ouverte et se referme pour former un héli-acétal cyclique à 6 maillons.

a°) Représenter cet héli-acétal en représentation topologique sans indiquer la stéréochimie.

b°) Indiquer combien de stéréoisomères de configuration peuvent se former.

c°) Représenter l'un d'eux en représentation topologique.

## Cours S2PC.6 : Réactions d'oxydoréduction en chimie organique

### Nombre d'oxydation du carbone dans quelques groupes caractéristiques

<b>fonction</b>	éthène	alcool I <sup>aire</sup>	alcool II <sup>aire</sup>	alcool III <sup>aire</sup>
<b>n.o.(C)</b>	- II	- I	0	+I
<b>fonction</b>	éthan-1,2-diol	aldéhyde	cétone	acide carboxylique
<b>n.o.(C)</b>	- I	+ I	+II	+ III

### Du groupe hydroxyle au groupe carbonyle ou carboxyle

#### Oxydation des alcools selon leur classe

#### Réactifs usuels impliquant des éléments de transition

Les oxydants les plus classiques sont ceux qui impliquent des dérivés oxygénés de métaux de transition, par exemple :

- Les dérivés du Cr (VI) sont souvent utilisés, par exemple les ions dichromate  $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$  en milieu acide sont des oxydants puissants qui peuvent être utilisés  $E^\circ(\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-} \text{ (orange)}/\text{Cr}^{3+} \text{ (vert)}) = 1,33 \text{ V}$ . Malheureusement, leur toxicité limite leur emploi.
- Les ions permanganate  $\text{MnO}_4^-$  :  $E^\circ(\text{MnO}_4^- \text{ (violet)}/\text{Mn}^{2+} \text{ (incolore)}) = 1,51 \text{ V}$  sont utilisables mais ils sont peu chemiosélectifs et oxydent facilement d'autres fonctions.

#### Réactivités comparées des alcools

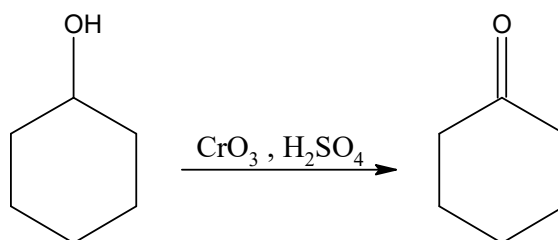
Les différences de comportement des alcools vis-à-vis de l'oxydation sont très nettes suivant la classe à laquelle ils appartiennent. La présence d'un atome d'hydrogène sur l'atome fonctionnel est indispensable pour que l'alcool soit oxydé. Les alcools tertiaires, ne sont donc pas oxydables.

Classe de ROH	primaire	secondaire	tertiaire
<b>Produit d'oxydation</b>	aldéhyde et/ou acide carboxylique	cétone	-

#### Alcools secondaires

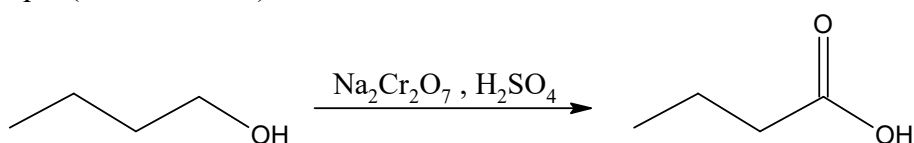
L'oxydation des alcools secondaires conduit aux cétones. Le réactif de Jones est un réactif souvent employé, on dissout  $\text{CrO}_3$  (s) dans de l'acide sulfurique  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentré.

Ainsi, le cyclohexanol est aisément oxydé en cyclohexanone par le réactif de Jones :



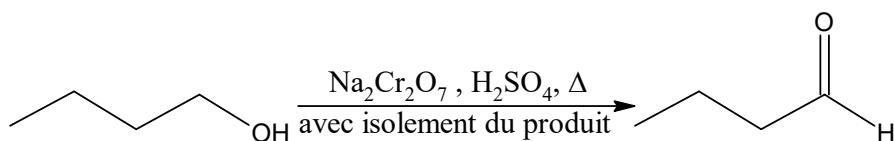
## Alcools primaires

L'oxydation d'un alcool primaire conduit, dans un premier temps, à un aldéhyde ( $E^\circ = + 0,22 \text{ V}$ ). Mais les aldéhydes étant des réducteurs forts, ils peuvent être oxydés par des oxydants doux en acide carboxylique ( $E^\circ = - 0,18 \text{ V}$ ) :



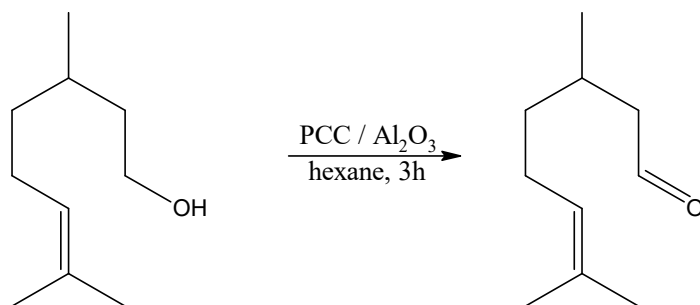
Pour s'arrêter à la fonction aldéhyde, il faut donc prendre des précautions spéciales. Un certain nombre de techniques sont utilisables :

- Les aldéhydes sont généralement plus volatils que les alcools parents, car ils ne forment pas de liaison hydrogène. Il est parfois possible de distiller l'aldéhyde au fur et à mesure de sa formation, ce qui a pour effet de supprimer le contact avec l'oxydant. On peut ainsi préparer le butanal par oxydation du butan-1-ol avec  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  en présence d'acide sulfurique. Le rendement n'est cependant pas très bon.
- Une autre technique d'isolement peut être utilisée. La méthode consiste à utiliser deux phases non miscibles : par exemple eau et pentane. Au fur et à mesure de sa formation, le butanal plus soluble dans le pentane que dans l'eau est extrait du milieu aqueux ce qui, là encore, évite le contact avec le réactif d'oxydation seulement soluble dans l'eau.



- L'étude du mécanisme de la réaction d'oxydation des aldéhydes montre que celle-ci passe par la formation d'un ester chromique qui implique l'hydrate du carbonyle  $\text{RCH}(\text{OH})_2$  (composé d'addition nucléophile entre le carbonyle et l'eau). L'idée est d'éviter la formation de cet hydrate en opérant en absence d'eau en utilisant un solvant organique anhydre (dichlorométhane  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Le chlorochromate de pyridinium ( $\text{PyrH}^+$ ,  $\text{ClCrO}_3^-$ ) (PCC) sur alumine ou le dichromate de pyridinium ( $2 \text{PyrH}^+$ ,  $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ ) (PDC) sont des réactifs de choix dans de telles oxydations.

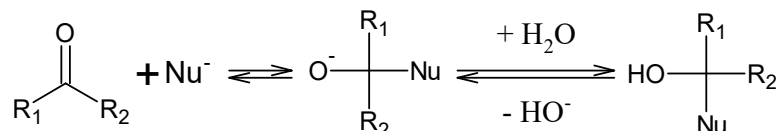


- Pour conclure :**
- $\text{ROH} (\text{II}^{\text{aire}}) \Rightarrow$  cétone (dans  $\text{H}_2\text{O}$  avec  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) ;
  - $\text{ROH} (\text{I}^{\text{aire}}) \Rightarrow$  acide carboxylique (dans  $\text{H}_2\text{O}$  avec  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) ;
  - $\text{ROH} (\text{I}^{\text{aire}}) \Rightarrow$  aldéhyde (dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  avec PCC/ $\text{Al}_2\text{O}_3$  ou PDC).

## Réduction des composés carbonylés en alcool

### Addition nucléophile

Le carbone électrophile de la fonction carbonyle peut subir des additions nucléophiles comme nous l'avons envisagé lors de l'addition d'un organomagnésien mixte  $\text{RMgX}$ . Généralement les aldéhydes sont plus réactifs que les cétones et avec de bon nucléophile la réaction peut se faire directement :



### Addition nucléophile des hydrures

L'ion hydruure contient l'élément hydrogène au degré d'oxydation (-I). C'est donc un réducteur potentiel de fonctions insaturées. Les hydrures alcalins  $\text{LiH}$ ,  $\text{NaH}$ ,  $\text{KH}$  sont connus depuis longtemps. Cependant ces composés ne sont guère utilisables comme réducteurs, car ce sont des bases très fortes et l'ion  $\text{H}^-$  n'y manifeste pas de propriété nucléophile.

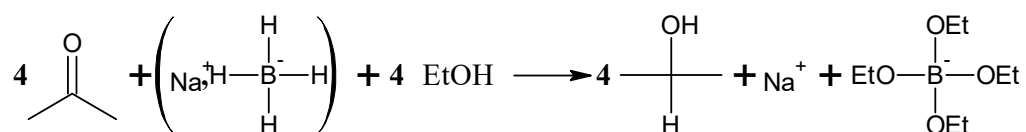
En revanche dans les complexes d'hydrures d'aluminium  $\text{LiAlH}_4$  ou de bore  $\text{NaBH}_4$ , l'hydrogène est lié par une liaison covalente polarisée au métal. Ce sont des réactifs gros et polarisables, permettent de transférer l'ion  $\text{H}^-$  vers un substrat insaturé en exaltant sa capacité nucléophile.

### Un hydruure sélectif : le tétraborohydruure de sodium $\text{NaBH}_4$

Le tétraborohydruure de sodium  $\text{NaBH}_4$  ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{BH}_4^-$ ) est beaucoup moins réactif que  $\text{LiAlH}_4$  (la liaison  $\text{B-H}$  est plus forte que la liaison  $\text{Al-H}$ ), il est donc beaucoup plus chemiosélectif.

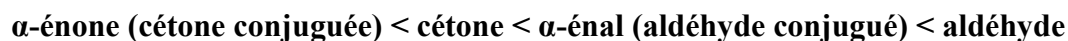
De plus, à la différence de  $\text{LiAlH}_4$ , il réagit très lentement avec l'eau et il est compatible avec les autres solvants protiques que l'on peut donc utiliser lors de la réduction.

La transformation peut se faire en une seule étape en utilisant un excès de  $\text{NaBH}_4$ , à  $-78^\circ\text{C}$ , dans des mélanges de solvants tels que l'éthanol (ou le méthanol) avec le dichlorométhane  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

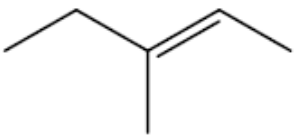
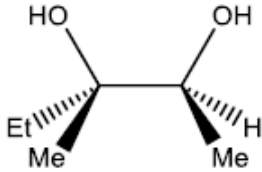
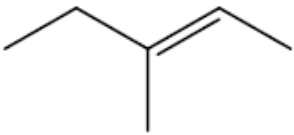
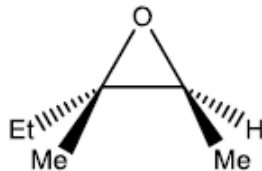
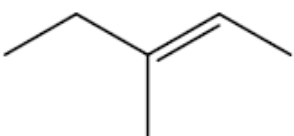
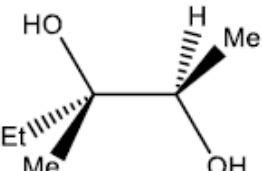
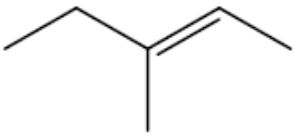
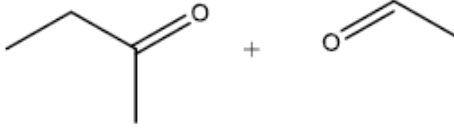
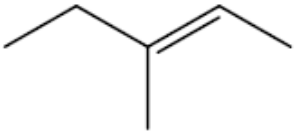
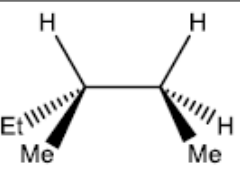
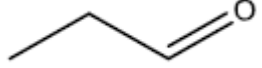
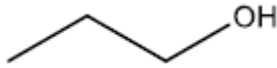
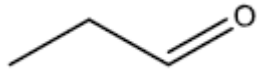
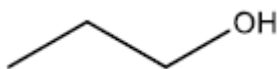
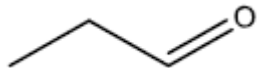
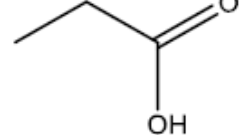
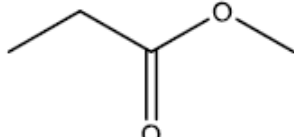
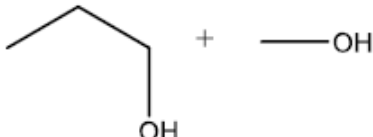
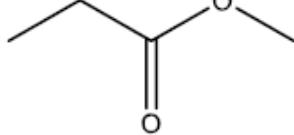
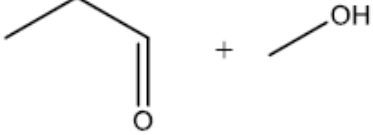


À cause de sa moins grande réactivité, il offre l'avantage d'une bien plus grande sélectivité. Il ne réagit pas avec les dérivés d'acide carboxylique sauf les chlorures d'acyles ( $\text{RCOCl}$ ).

En général, un certain type de groupement carbonyle peut être réduit sélectivement en présence d'un autre groupe carbonyle d'une catégorie moins réactive. L'ordre de réactivité est le suivant :



## Autres réactions d'oxydoréduction (réactiothèque)

Réactif	Conditions opératoires (type de réaction)	Produit(s)
	OsO <sub>4cat</sub> , H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Syn-dihydroxylation (oxydation ménagée)	 + énan.
	mCPBA (RCO <sub>3</sub> H), NaHCO <sub>3</sub> (pour éviter le milieu acide) (époxydation, oxydation)	 + énan.
	1. mCPBA (RCO <sub>3</sub> H) 2. H <sub>2</sub> O, HO <sup>-</sup> Anti-dihydroxylation (oxydation en époxyde puis ouverture de l'époxyde par la base)	 + énan.
	OsO <sub>4cat</sub> , NaIO <sub>4</sub> Coupure oxydante de Lemieux-Johnson	
	H <sub>2</sub> , 1 bar, 25 °C Catalyse Pd/C, Ni, Pt ou catalyse homogène Dihydrogénation	 + énan.
	1. LiAlH <sub>4</sub> (source de H <sup>-</sup> ), Et <sub>2</sub> O 2. H <sub>2</sub> O, H <sup>+</sup> (Réduction)	
	NaBH <sub>4</sub> /EtOH (Réduction)	
	KMnO <sub>4</sub> , H <sup>+</sup> Ou CrO <sub>3</sub> , H <sup>+</sup> (Oxydation)	
	1. LiAlH <sub>4</sub> , Et <sub>2</sub> O 2. H <sub>2</sub> O, H <sup>+</sup> (Réduction)	
	1. DIBAL-H (un seul H nucléophile, - 78 °C) 2. H <sub>2</sub> O, H <sup>+</sup> (Réduction avec arrêt à l'aldéhyde)	

## Activité S2PC.7 : Oxydoréduction en chimie organique

### activité S2PC.7.1 Oxydation d'un alcool en aldéhyde

#### 1°) Préparation du propanal

Le propanal est préparé par oxydation sulfochromique ( $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$  en milieu acide sulfurique) du propan-1-ol. Il est distillé au fur et à mesure de sa formation.

- Écrire les demi-équations électroniques puis l'équation relative à cette oxydation.
- Pourquoi distille-t-on le propanal au fur et à mesure ?
- Quel autre oxydant aurait-on pu utiliser ?

#### 2°) Protocole expérimental

- On utilise un réacteur de 1 L muni d'une ampoule de coulée, d'un thermomètre, d'un barreau aimanté ainsi que des accessoires nécessaires à une distillation.
- On refroidit dans la glace le distillat recueilli.
- On introduit dans le réacteur 50,0 g de propan-1-ol. On prépare une solution de 94,5 g de dichromate de potassium dihydraté ( $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ ) dans 500 mL d'eau à laquelle on ajoute avec précaution 65 mL d'acide sulfurique concentré.
- Après avoir chauffé l'alcool jusqu'à ébullition, on introduit lentement la solution oxydante.
- Le chauffage est réglé en tenant compte de l'exothermicité de la solution de façon à ce que le mélange soit en constante ébullition et que l'aldéhyde distille en continu.
- Lorsque toute la solution oxydante a été introduite, on poursuit le chauffage jusqu'à ce que l'aldéhyde ne distille plus.
- Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre, on obtient 15,0 g de propanal.

- Faire un schéma précis du dispositif expérimental en nommant les appareils de verrerie utilisés et en indiquant si besoin le sens de circulation de l'eau.
- Quelles sont les indications portées par le thermomètre au cours de l'expérience ?
- Pourquoi sèche-t-on sur sulfate de magnésium anhydre ?
- Calculer le rendement de la réaction.

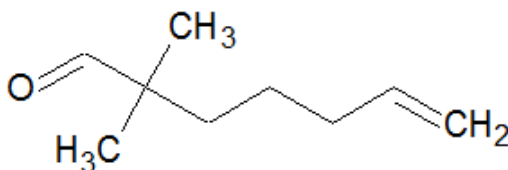
#### **Données :**

Masse molaire en  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$  :  $M(\text{Cr}) = 52,0$  ;  $M(\text{K}) = 39,1$  ;  $M(\text{O}) = 16,0$  ;  $M(\text{C}) = 12,0$  ;  $M(\text{H}) = 1,0$

Sous  $P^\circ = 1 \text{ bar}$ , on a les températures d'ébullition : propan-1-ol :  $97,2 \text{ }^\circ\text{C}$       propanal :  $48,0 \text{ }^\circ\text{C}$

### activité S2PC.7.2 Quelques étapes de la synthèse du moénocinol

On considère la molécule **A** :



Le traitement de **A** par le tétrahydruroborate de sodium  $\text{NaBH}_4$  dans l'éthanol conduit à la formation de **B**. La molécule **B** est mise en présence d'hydruure de sodium  $\text{NaH}$ . On observe un dégagement de dihydrogène gazeux. L'addition de bromure de benzyle  $\text{PhCH}_2\text{Br}$  fournit **C** de formule brute  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}$ .



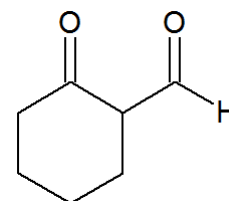
- 1°) Proposer la structure de **B**. Quelle est la stoechiométrie de la réaction mettant en jeu **A** et  $\text{NaBH}_4$  ?
- 2°) Quelle est la nature de la réaction entre **B** et  $\text{NaH}$  ?
- 3°) Quel(s) mécanisme(s) réactionnel(s) peut-on envisager pour l'obtention de **C** ? Justifier votre réponse.

### activité S2PC.7.3 Réduction d'un aldéhyde

L'éthanal peut être réduit par le tétrahydruroaluminat de lithium  $\text{LiAlH}_4$  en solution dans l'éthoxyéthane anhydre puis hydrolysé en milieu acide pour donner **B**.

- 1°) Expliquer pourquoi l'ion tétrahydruroaluminat est un « donneur » d'ion hydrure.
- 2°) Écrire les équations bilans des réactions successives. Peut-on travailler en présence d'eau dès le départ ? Quelle est la formule de **B** ?

On veut maintenant réduire un seul groupe carbonyle de la molécule ci-contre :



- 3°) Quelles sont les fonctions présentes ? Quelle fonction est la plus réactive ? Peut-on faire dans les mêmes conditions que précédemment une réaction chimiosélective ? Pourquoi ?
- 4°) Donner un réactif et des conditions opératoires pour y parvenir. Quelles précautions expérimentales doit-on prendre ? Quel produit va-t-on former ?

### activité S2PC.7.4 Synthèse de la menthone

La menthone est un des constituants des huiles essentielles de diverses espèces de menthe. On peut la préparer par oxydation ménagée du (-) menthol.

#### Protocole d'oxydation du menthol en menthone :

- L'oxydation est réalisée par l'ion dichromate  $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$  en milieu acide.
- On dissout 20 g de dichromate de sodium dans 100 mL d'eau.
- On introduit cette solution dans un ballon tricol muni d'un thermomètre et d'une ampoule de coulée.
- Le ballon est placé sur un agitateur magnétique.
- On met l'agitateur magnétique en marche puis on ajoute lentement 10 mL d'acide sulfurique concentré qui auront été versés auparavant dans l'ampoule de coulée.
- On introduit alors dans le ballon 0,100 mol de menthol en poudre très fine, en 4 ou 5 fois, avec une spatule, en faisant une addition chaque fois que l'on constate que la majeure partie de la poudre a été attaquée.
- L'opération dure environ 30 minutes, la température s'élève et se fixe aux environs de 55 °C.

#### Séparation de la menthone :

- On transvase le contenu du ballon dans une ampoule à décanter on ajoute du toluène  $\text{PhCH}_3$ , on agite, on laisse reposer ; il se forme deux phases.
- On recueille séparément les deux phases, puis on sépare le toluène de la menthone par distillation.
- Il ne reste plus qu'à purifier la menthone.

### Le menthol et la menthone

- 1°) Le menthol est un alcool. Quelle est sa classe ? Que donne l'oxydation ménagée de cette classe d'alcool ?
- 2°) Donner la formule topologique de la menthone.
- 3°) Donner la définition d'un atome de carbone asymétrique. Préciser le nombre d'atomes de carbone asymétriques que possède la menthone. Les positionner sur le schéma de la molécule. Donner leur configuration R ou S.
- 4°) En déduire le nombre de stéréoisomères de configuration de la menthone. Quelles sont les relations de stéréoisomérisie possibles entre les différents stéréoisomères ? Rappeler les définitions des termes employés.

### Oxydation du menthol

- 5°) Quelle est la couleur initiale dans le ballon ? On observe une modification de la couleur au cours de la réaction. Préciser en justifiant.
- 6°) Écrire l'équation bilan de la réaction de formation de la menthone en tenant compte du protocole opératoire proposé.
- 7°) Vérifier que les quantités de matière proposées sont correctement choisies. Calculer la masse de menthone préparée en admettant que le rendement de la réaction est de 100 %.

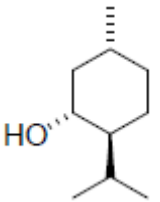
### Séparation de la menthone

- 8°) Expliquer brièvement le principe d'une extraction. Dans le cas de la menthone, pour quelle raison a-t-on utilisé du toluène ? Représenter l'ampoule à décanter en précisant où se trouvent la phase aqueuse et la phase organique.
- 9°) Faire un schéma annoté de l'appareil utilisé pour la distillation fractionnée.
- 10°) Expliquer brièvement pourquoi la menthone reste dans le ballon.

### Identification de la menthone

- 11°) Citer un critère physique permettant l'identification du produit préparé.
- 12°) Citer une technique expérimentale qui permet de vérifier la pureté du produit. Quel est son principe ?
- 13°) Citer une technique spectroscopique qui permet de différencier le produit et le réactif. Quels signaux seront caractéristiques ? Pourquoi ?

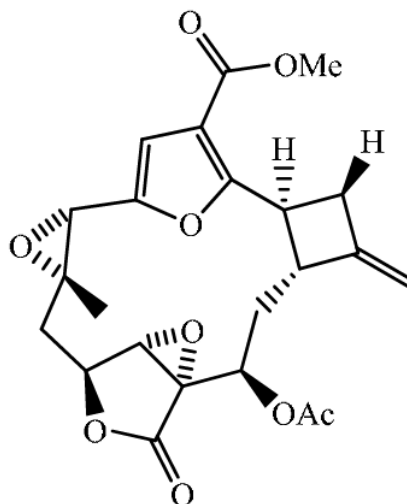
**Données :** Couple rédox :  $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$  (jaune) /  $\text{Cr}^{3+}$  (incolore)

 <b>Le (-) menthol</b>		menthol	menthone	toluène	dichromate de sodium
	Masse molaire (g.mol <sup>-1</sup> )	156,3	154,2		262,0
	Température de fusion (°C)	43	- 6,5		
	Température d'ébullition (°C)	215	209	110	
	Densité			0,867	
	Couleur		blanc	incolore	

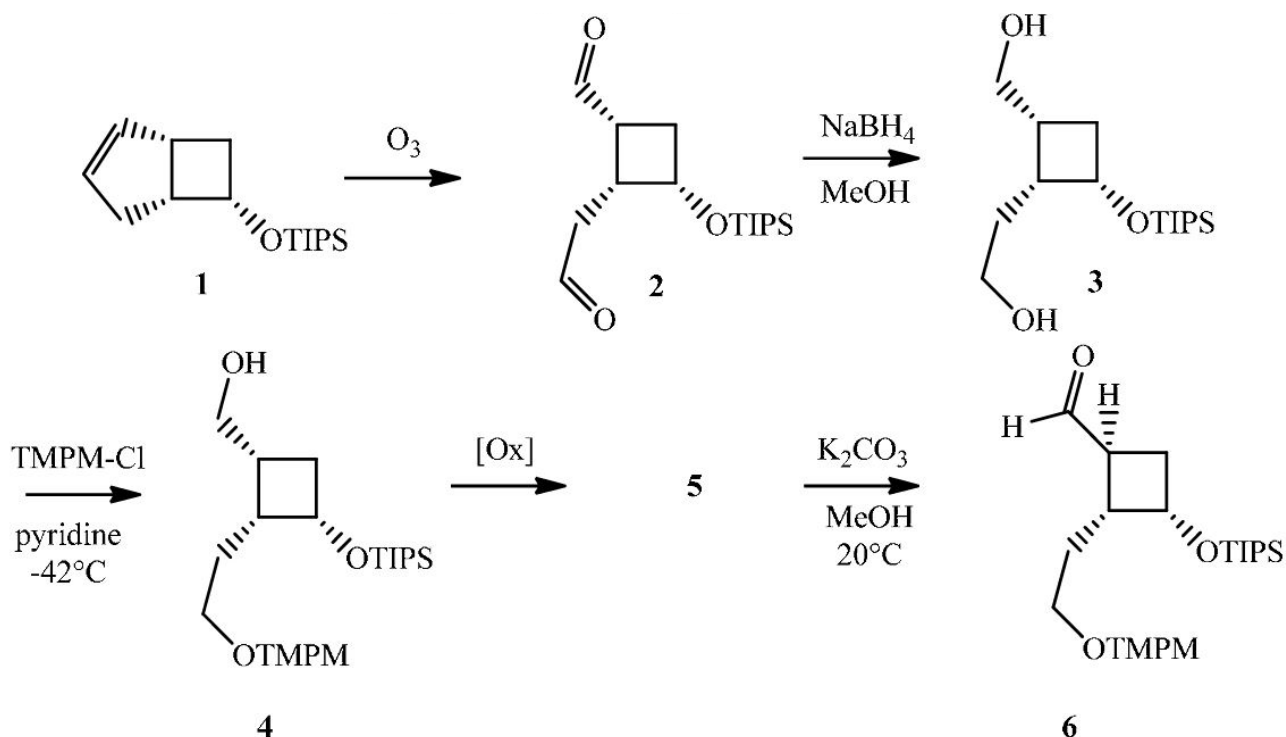
## activité S2PC.7.5 Synthèse de la 17-déoxyprovidencine

En 2003, la 17-déoxyprovidencine a été isolée (les auteurs ont obtenu 20 mg de produit à partir d'un kilogramme d'animaux séchés !) de *Pseudopterogorgia kallos*, un corail des Caraïbes. Cette molécule, dont la biosynthèse reste inconnue, possède des propriétés anti-cancéreuses. En 2014, le groupe de J. MULZER, de l'université de Vienne, a proposé une synthèse totale de cette molécule originale, décrite dans *Angewandte Chemie Int. Ed. Engl.*, 2014, 53, 3859.

La synthèse de la 17-déoxyprovidencine est basée sur la construction en parallèle de deux synthons qui sont ensuite assemblés pour former le macrocycle.



Nous nous intéressons ici à quelques étapes de la synthèse de l'un des deux synthons.



Le sigle TIPS correspond au groupe triisopropylsilyle ( $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_3\text{Si}-$ ) et le sigle TMPM correspond au groupe tris(4-méthoxyphényl)méthyle ( $[\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4]_3\text{C}-$ ).

1°) Quelle est la nature de la transformation  $2 \rightarrow 3$  ?

Le groupe protecteur TMPM est fixé sur 3 en utilisant le chlorure de tris(4-méthoxy-phényl)méthyle en présence de pyridine.

2°) Sur la base de la structure des réactifs engagés dans la réaction  $3 \rightarrow 4$ , indiquer la nature probable de la réaction employée pour fixer le groupe TMPM sur 3. Donner son mécanisme.

3°) Le composé 4 est oxydé en produit 5 (stéréoisomère du produit 6) en utilisant un oxydant sélectif. Pour quelle raison le trioxyde de chrome en milieu acide ne peut-il pas être utilisé pour réaliser cette oxydation ?

4°) Quelle est la stéréochimie attendue de 5, produit de l'oxydation de 4 ? Préciser la relation stéréochimique entre 5 et 6. Comment peut-on qualifier l'étape  $5 \rightarrow 6$  ?

## Cours S2PC.7 : Protection de groupes caractéristiques et stratégie de synthèse

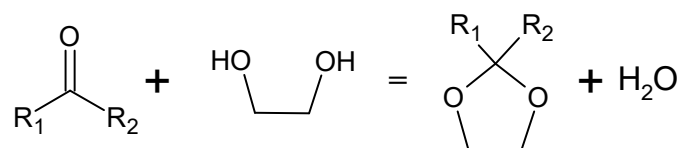
### Groupe protecteur

#### Protection des carbonyles

Du fait de leur faible réactivité, et du caractère réversible de leur réaction de formation, les acétals sont utilisés comme groupe protecteur des composés carbonylés.

En particulier l'utilisation d'un diol comme l'éthan-1,2-diol (glycol) permet de former un acétal cyclique, la réaction est alors thermodynamiquement plus favorable.

Ce type de composé est stable en milieu neutre ou basique, ils sont relativement inertes lors des réactions d'addition nucléophile et les réductions :

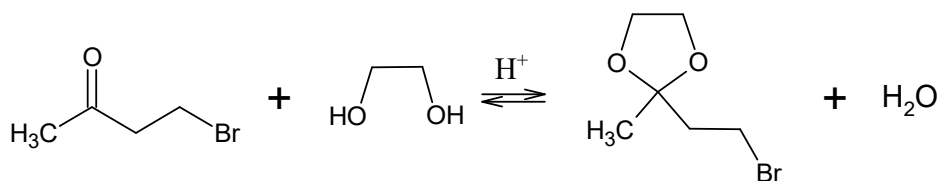


Les conditions opératoires sont :

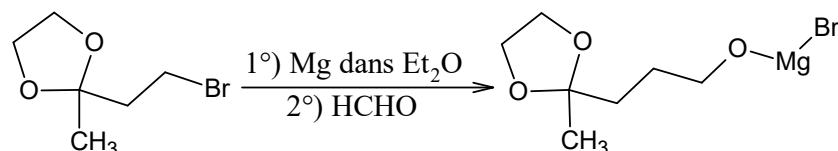
- solvant toluène ;
- catalyseur : APTS ;
- montage Dean-Starck.

La séquence réactionnelle suivante illustre l'utilisation d'un groupe protecteur pour le groupe carbonyle dans une synthèse magnésienne d'alcool.

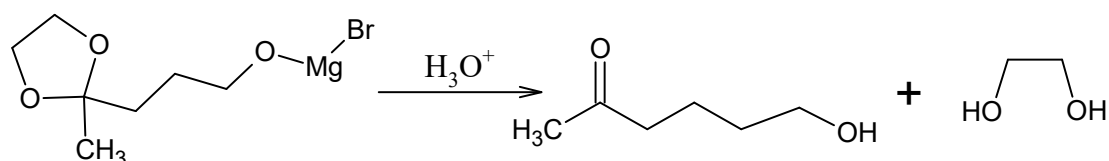
- Protection :



- Formation du magnésien et addition avec le méthanal :

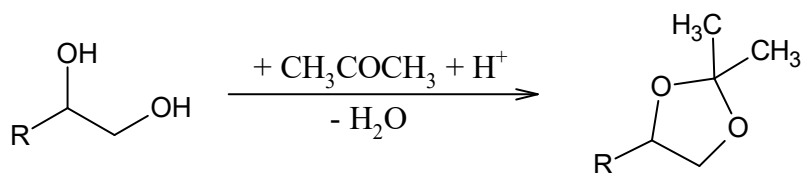


- Hydrolyse et déprotection du groupe carbonyle :



## Protection des diols

La même procédure permet de protéger les diols par formation d'un acétal avec la propanone :

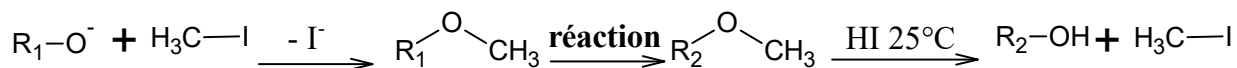


La déprotection se fait aussi par hydrolyse en milieu acide.

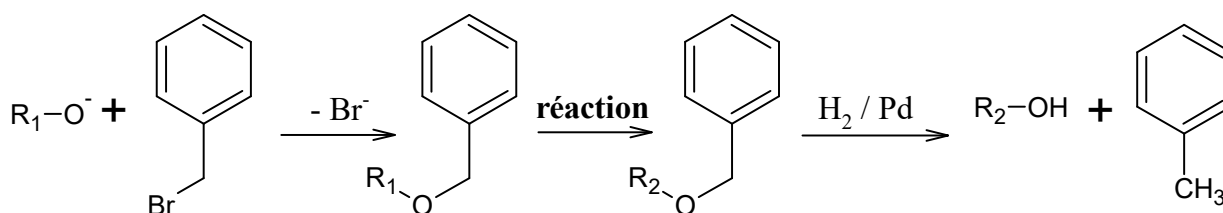
## Protection des alcools

- Les alcools peuvent être protégés en formant des éther-oxydes méthylique (stable en milieu neutre ou basique) ; on peut faire une synthèse de Williamson (mécanisme  $S_N2$ ) pour former l'éther-oxyde qui est le groupe protecteur ;

la déprotection a lieu à l'aide de l'acide iodhydrique HI à température ambiante, ou bien en chauffant en présence d'acide bromhydrique HBr (mécanisme  $S_N2$ ).



- Une autre protection très utilisée consiste à former un éther-oxyde de type benzylique  $ROCH_2Ph$  (stable en milieu acide, neutre ou basique) ; la protection est une réaction de substitution nucléophile classique (mécanisme  $S_N1$  dans ce cas car  $IR$  carbocation stabilisé par mésomérie) ; la déprotection peut se faire par hydrogénolyse (action du  $H_{2(g)}$  en catalyse hétérogène sur Pd) sans avoir besoin d'un milieu acide (sélectivité).



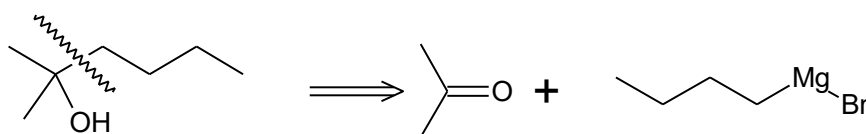
On peut aussi déprotéger à l'aide d'un acide de Lewis comme  $BCl_3$  ou de l'acide iodhydrique HI.

## Analyse rétrosynthétique

Le développement de stratégies de synthèse se fait en général par une analyse rétrosynthétique de la molécule-cible. Dans une rétrosynthèse, il s'agit d'imaginer des déconnexions du squelette de la molécule-cible pour la simplifier, conduisant à des intermédiaires-clés appelés synthons.

L'agencement de ces synthons, lors de la synthèse, se fera par transformations de groupements fonctionnels et la création de nouveaux liens. Ainsi, dans une analyse rétrosynthétique, on fera généralement des déconnexions autour des groupements fonctionnels.

Si on souhaite appliquer cela à la molécule de 2-méthylhexan-2-ol dans le cas d'une addition nucléophile d'un organomagnésien mixte, un exemple de rétrosynthèse s'écrit ainsi :



La propanone et le bromure de pentylmagnésium sont les deux synthons de cette synthèse.

## Activité S2PC.8 : Protection et de déprotection en chimie organique.

### Principe général de la protection/déprotection d'une fonction organique

Si un substrat présente plusieurs fonctions chimiques, un réactif donné peut éventuellement réagir avec plusieurs d'entre elles. Si la sélectivité de la réaction est trop faible ou nulle, il faut « masquer » les fonctions que le chimiste ne souhaite pas modifier : on effectue une protection.

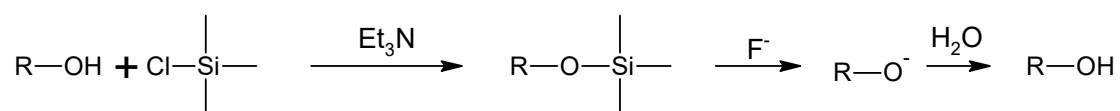
Par la suite, il faut reformer les fonctions « masquées » : on effectue une déprotection.

Les deux réactions chimiques de protection et de déprotection doivent être sélectives, quantitatives et les conditions expérimentales nécessaires à leur réalisation ne doivent pas affecter le substrat.

### Protection/déprotection des alcools en éther silylé

Les groupes silyle utilisés pour former des éthers de silyle sont le triméthylsilyle ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3 = \text{TMS}$ ), le tertibutyldiphénylsilyle ( $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 = \text{TBDPS}$ ), le tertibutyldiméthylsilyle ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 = \text{TBS}$ ) et le triisopropylsilyle ( $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3 = \text{TIPS}$ ).

L'une des méthodes les plus usuelles pour protéger un alcool par un groupe silylé consiste à utiliser  $\text{R}_3\text{Si}-\text{Cl}$  plus une base azotée (triéthylamine, pyridine, imidazole) qui capte le proton de la fonction alcool ; la déprotection se fait par addition d'ion fluorure  $\text{F}^-$  suivie d'une hydrolyse :



La réaction peut se faire dans de nombreux solvants. Dans le DMF, elle est en générale très rapide, en revanche elle l'est moins dans des solvants tels que le THF ou le dichlorométhane.

Par ailleurs, il est à noter que les triflates ( $\text{R}_3\text{Si}-\text{O}-\text{Tf}$  où  $-\text{Tf} = -\text{SO}_2-\text{CF}_3$  sulfonate de trifluorométhyle) sont plus réactifs, en générale, que les dérivés chlorés correspondant ( $\text{R}_3\text{Si}-\text{Cl}$ ).

**La protection résiste : aux bases, à  $\text{H}^-$ , aux oxydants, à  $\text{RMgX}$ , à  $[\text{H}_2]$  catalytique**

**La protection NE résiste PAS : à  $\text{H}^+$  ou à  $\text{F}^-$  (présent dans  $\text{n-Bu}_4\text{N}^+$ ,  $\text{F}^-$  ou le réactif TASF)**

L'avantage de cette méthode réside dans la protection sélective des alcools ( $\text{I}^{\text{aire}}$ ,  $\text{II}^{\text{aire}}$  et  $\text{III}^{\text{aire}}$ ) en fonction de l'encombrement sur le silicium. Plus le silicium a un environnement volumineux et plus la réaction sera sélective en faveur des alcools les moins encombrés. Ainsi un groupe TMS protégera plus facilement un alcool primaire (dégagé) qu'un tertiaire (très encombré).

La déprotection peut aussi être sélective, pour deux éthers silylés identiques, il est plus facile de déprotéger celui qui est le moins encombré.

### **Analyse de deux synthèses de la Kinamycin F issu du site « synarchive.com »**

Donner l'équation bilan des réactions de protection en utilisant pour le substrat une notation allégée ne figurant que la fonction protégée, mais en précisant la structure complète du groupe protecteur.

1°) Synthèse proposée par B. Herzon en 2010 (Annexe 1)

a°) Repérer parmi les 17 étapes proposées 2 opérations de protection de fonctions.

b°) À quelle(s) étape(s) les déprotections vont-elles avoir lieu ?

c°) Repérer l'utilisation de dérivés silylés dans 3 étapes réactionnelles qui ne sont pas de simples protections. Noter la formule semi-développée des groupes protecteurs. Écrire l'équation bilan des conversions effectuées.

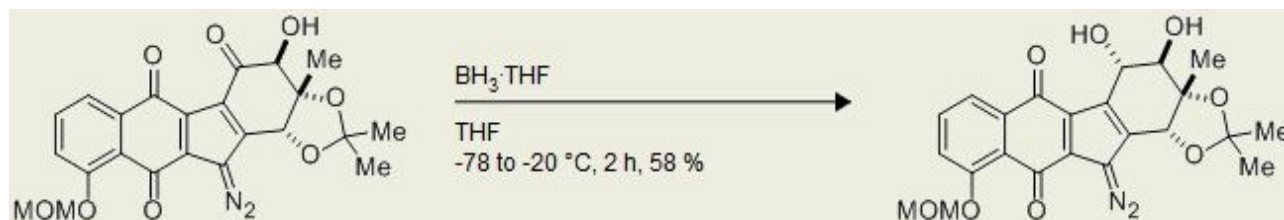
d°) Une dihydroxylation asymétrique a lieu dans la deuxième partie de la réaction. Pourquoi est-elle asymétrique ?

On s'intéresse plus particulièrement à l'étape 4 de la partie 2 de cette synthèse :



e°) Par analogie avec les chloroalcane R-Cl, de quel type de réactif est le chlorure de phénylsélénium PhSe-Cl ? Proposer un type de mécanisme pour cette réaction.

On envisage maintenant l'avant dernière étape de la synthèse :



f°) À quel type de réaction a-t-on affaire ? Qu'a-t-elle de particulier ? (2 observations)

2°) Synthèse proposée par K.C. Nicolaou en 2007 (Annexe 2)

a°) Dans la première partie de la synthèse, repérer une étape de protection de fonction.

Donner son équation bilan.

Cette protection est-elle stable en milieu acide ?

Repérer ensuite dans la troisième partie de la synthèse, où et comment cette protection va être modifiée. Proposer une justification.

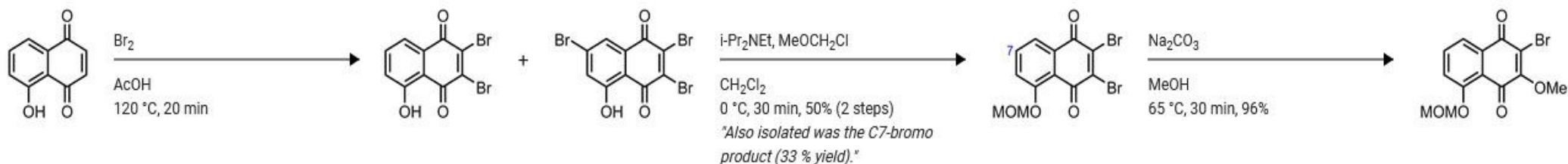
b°) Dans la deuxième partie de la synthèse, on part d'une molécule initialement déjà protégée. Quelle fonction le groupe protecteur masque-t-il ? Donner l'équation bilan de ce type de protection.

c°) Toujours dans cette deuxième partie de la synthèse, repérer une seconde protection de fonction.

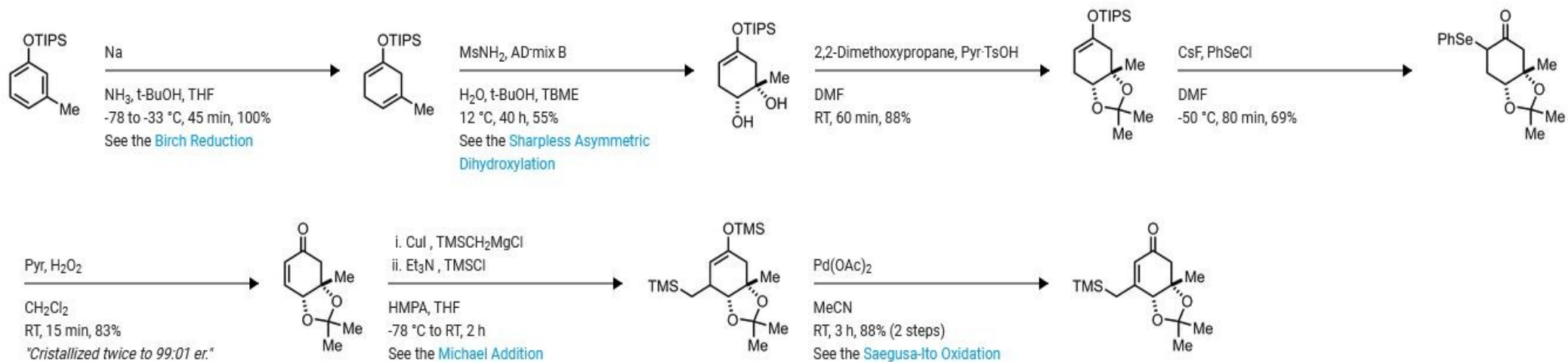
d°) Dans la troisième partie de la synthèse, repérer la protection d'une fonction voisine de celle envisagée à la question précédente. Pourquoi n'utilise-t-on pas la même méthode qu'au c°) ?

# Annexe 1 : Synthèse proposée par B. Herzon en 2010

## Part 1 of 3



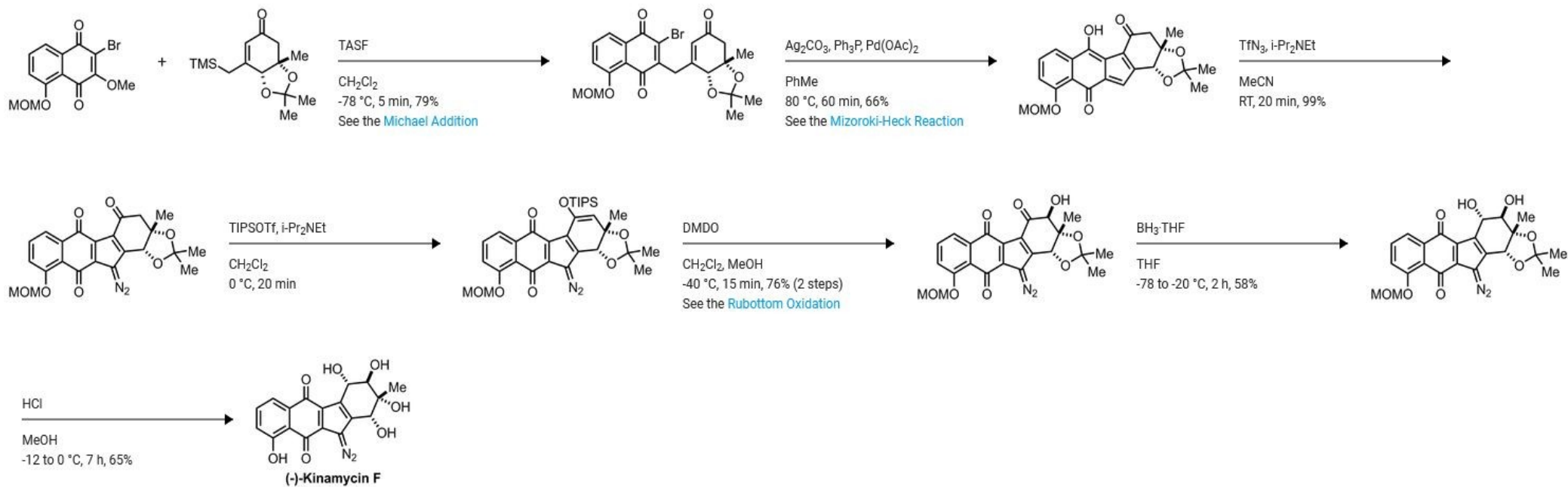
## Part 2 of 3



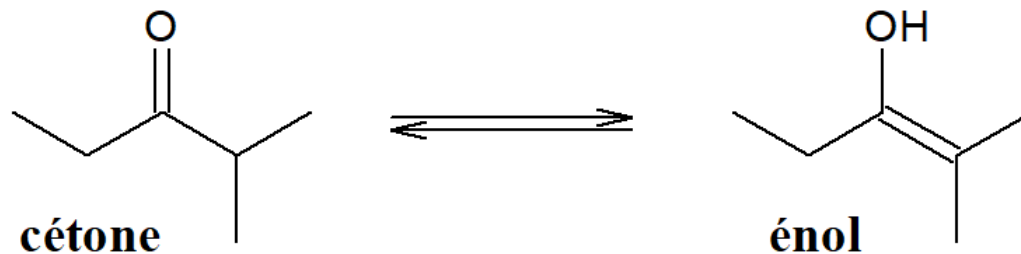
**MOMO =  $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-O-}$  = groupe protecteur de type acétal  
 (déprotection : solution aqueuse acide)**



Part 3 of 3

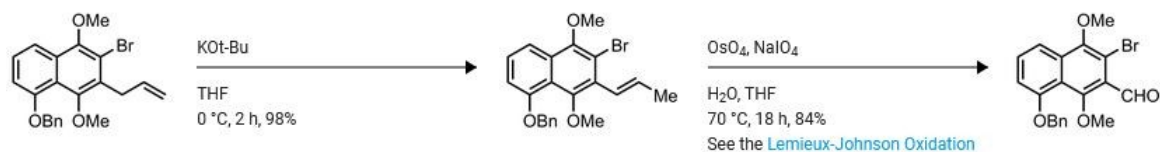
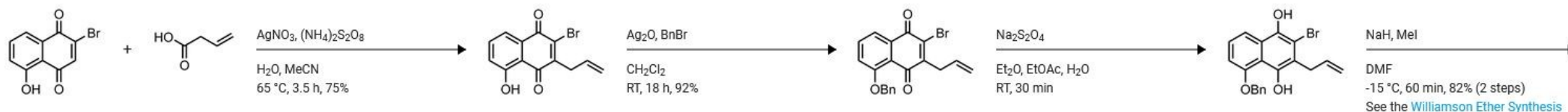


Équilibre céto-énolique :



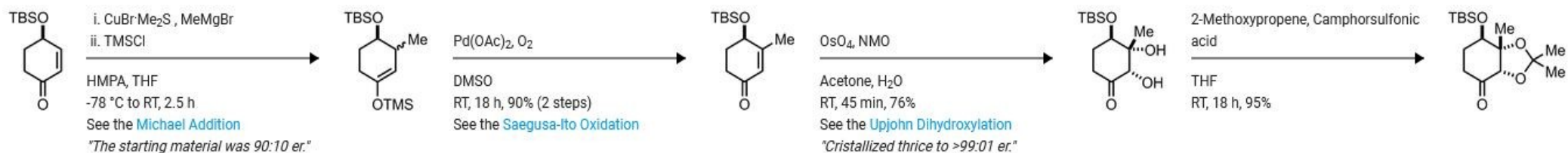
## Annexe 2 : Synthèse proposée par K.C. Nicolaou en 2007

Part 1 of 3

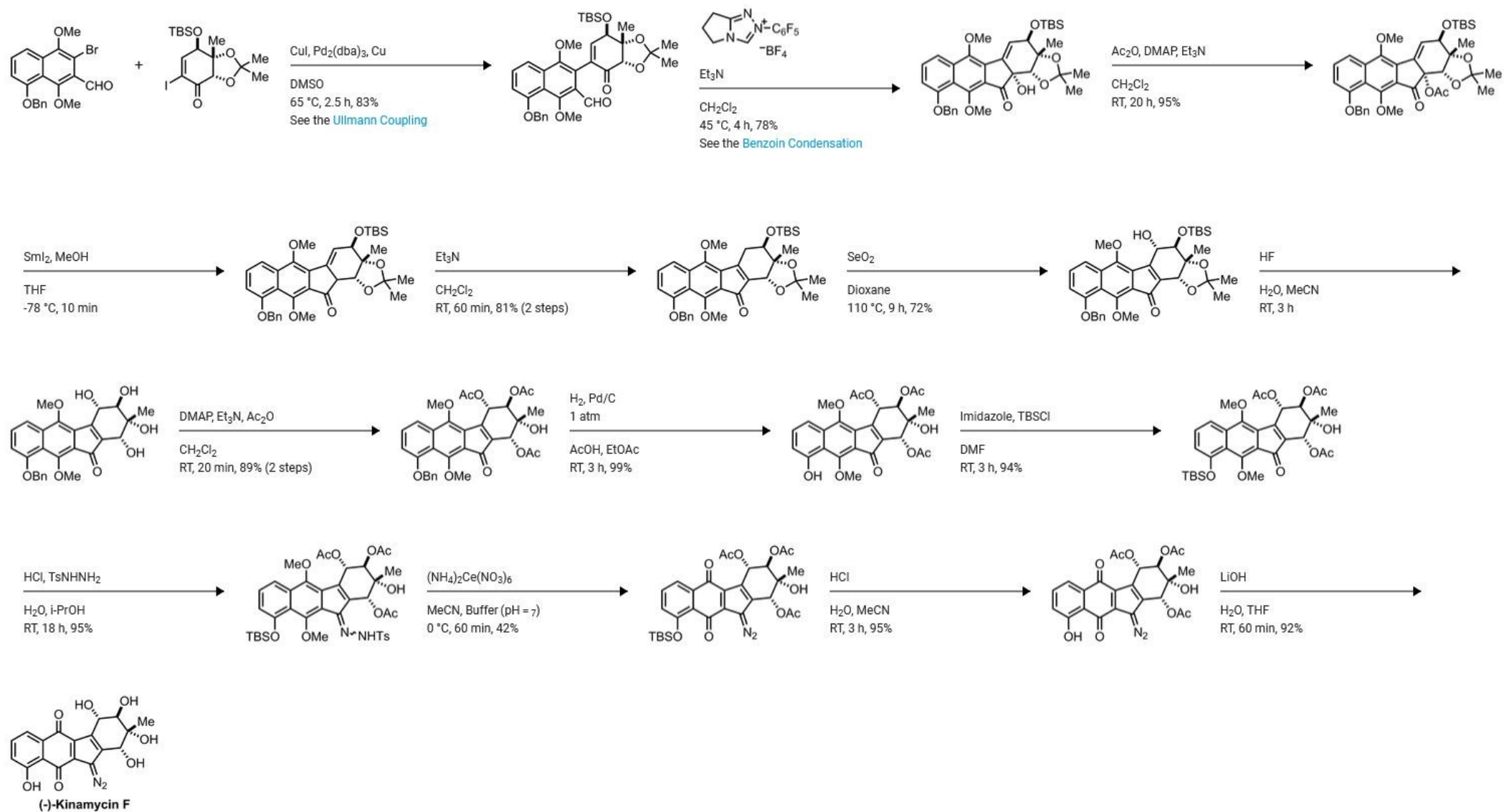


**Bn = groupe Benzyle =  $\text{Ph-CH}_2-$**

Part 2 of 3



Part 3 of 3



Ac = groupe Acétyle =  $\text{CH}_3\text{-(C=O)-}$