

Chapitre O5 :

Activation de fonction en chimie organique

Table des matières

I	Généralités	2
II	Activation nucléophile	2
	II.1 Rappels sur la nucléophilie	2
	II.2 Activation de la fonction hydroxyle	3
	a) Cas des alcoolates	3
	b) Cas des phénolates	3
	II.3 Premier exemple : la synthèse de Williamson	3
	II.4 Deuxième exemple : formation d'époxydes par élimination intramoléculaire	4
III	Activation du groupe partant	4
	III.1 Rappels sur la nucléofugacité	4
	III.2 Activation <i>in situ</i> des alcools	5
	III.3 Activation <i>ex situ</i> sous forme d'ester sulfonique	5
	III.4 Activation <i>ex situ</i> sous forme de dérivé halogéné	7
IV	Activation électrophile	8
	IV.1 Activation <i>in situ</i> : Estérification de Fischer	8
	IV.2 Activation <i>ex situ</i> : Utilisation de chlorure d'acyle	8

Introduction

On a constaté que la cinétique des étapes était cruciale en chimie organique. D'une part, elle permet d'obtenir des bons rendements, mais en plus c'est un indispensable à la mise en place de sélectivité. Pourtant, jusqu'à présent on ne possède aucun moyen de modifier cette cinétique. En effet, que faire lorsque l'étape la plus rapide n'est pas celle souhaitée? Que faire pour obtenir le produit désiré quand celui-ci n'est pas créé préférentiellement? Que faire lorsque la réaction souhaitée ne se déroule pas du tout? La réponse est l'activation de fonction.

I Généralités

Définition: Activation

Activer la réactivité d'une fonction consiste, par un changement mineur, à augmenter la vitesse de l'étape impliquant la fonction dans la réactivité étudiée.

Un changement mineur signifie de faibles modifications de la structure. Pour ce faire on peut faire des réactions de type A/B ou complexation. Une autre possibilité est de faire une interconversion de fonction, c'est-à-dire transformer la fonction étudiée en un autre fonction, qui possède la même réactivité mais plus affirmée.

Définition: *In situ* ou *Ex situ*

On distingue les activation *in situ* qui ne nécessite pas d'isoler l'espèce activée qui est mise à réagir aussitôt, des activations *ex situ* pour lesquelles l'espèce activée est obtenue par une étape préalable et nécessite une purification.

II Activation nucléophile

II.1 Rappels sur la nucléophilie

Définition: Nucléophilie

Une fonction est dite nucléophile si elle possède des électrons réactifs (doublet non liant, liaison fortement polarisée ou double liaison). La fonction est d'autant plus nucléophile qu'elle possède d'électrons réactifs et disponibles.

Exemple

Pour comparer la nucléophilie de différentes molécules, on étudie la S_N2 sur CH_3Br du nucléophile Nu. En particulier, on choisit comme référence le méthanol comme nucléophile. On établit la valeur :

$$n_o = \log \left(\frac{k_{Nu}}{k_{MeOH}} \right)$$

Nu	NO_3^-	F^-	AcO^-	Cl^-	Pyridine	NH_3	$PhNH_2$	Br^-	PhO^-	MeO^-	Et_3N	I^-	Et_3P	PhS^-
n_o	1.5	2.7	4.3	4.3	5.2	5.5	5.7	5.8	5.8	6.3	6.7	7.4	8.7	9.9
pKa	-1.3	3.2	4.8	-7	5.2	9.2	4.6	-9	10	15.2	10.7	-10	8.7	6

Remarques

- Le pKa n'évolue pas nécessairement dans le même sens que la nucléophilie. Attention donc.
- Par exemple, l'ion acétate est peu nucléophile à cause de la délocalisation de la charge.
- En revanche, l'ion phénolate est un nucléophile parfaitement acceptable alors qu'on peut égale-

ment écrire des formes mésomères. Cela est lié au fait que les formes mésomères que l'on peut dessiner sont peu représentatives.

- Dans la série des halogènes, le pKa évolue dans le sens inverse de la nucléophilie. Cela vient du fait qu'un hydrogène est très différent d'un carbone, d'un point de vue électrophile. On acceptera que dans le cas des halogènes évolue dans le sens inverse de l'électrophilie.
- On observe surtout qu'une base est toujours plus nucléophile que son acide conjugué.

On rappelle qu'une fonction est d'autant plus nucléophile qu'elle possède d'électrons réactifs et disponibles. Sur quel paramètre pouvons nous jouer pour exalter la nucléophilie d'une fonction ? Pas grand chose... si ce n'est la déprotonner.

II.2 Activation de la fonction hydroxyle

On a dit qu'il fallait déprotonner. On peut donc déprotonner le fonction hydroxyle. On rappelle que le couple Alcool/Alcoolate a un pKa d'environ 16-18 alors que le couple Phénol/Phénolate a un pKa proche de 10.

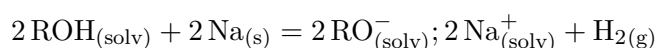
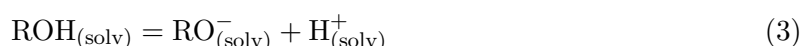
a) Cas des alcoolates

Propriété: Activation des alcoolates

Dans la mesure où le pKa est supérieur à 14, il faut se placer dans un solvant organique aprotique. On peut ensuite déprotonner selon différents procédés :

Une réaction acido-basique : On utilise une base de pKa > 20. On a par exemple NaH, l'hydruure de sodium, de pKa 35 ou des amidures tels que l'amidure de sodium (pKa = 28) ou le diisopropylamidure de lithium ou LDA (pKa = 36).

Une réaction d'oxydoréduction : On peut utiliser un réducteur fort tel qu'un métal alcalin. On a les demi-équations :



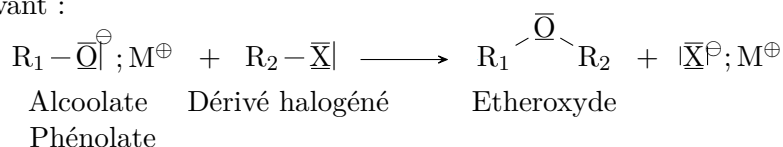
b) Cas des phénolates

Dans le cas des phénolates, bien sur on peut faire comme avant... Mais on peut aussi utiliser des conditions moins dures comme de la soude en milieu aqueux, tant que le reste de la molécule supporte l'eau !

II.3 Premier exemple : la synthèse de Williamson

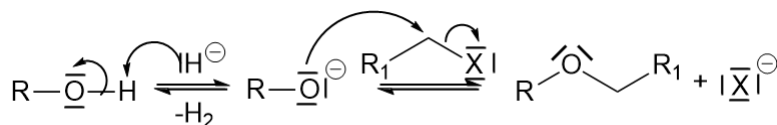
Bilan: Synthèse de Williamson

Le bilan est le suivant :



Mécanisme: Synthèse de Williamson

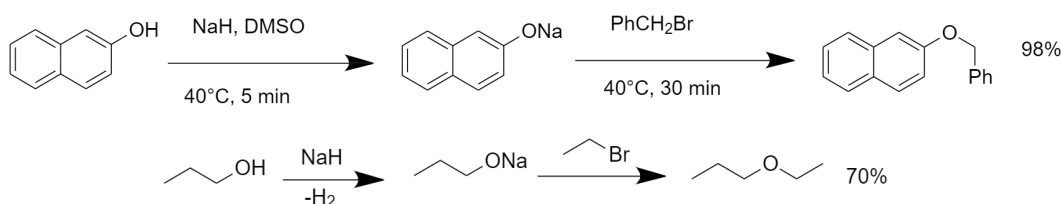
Le mécanisme est un mécanisme de type S_N2 . Ici, on a choisi une activation par H^- et une substitution sur un dérivé halogéné.



Remarques

- Cette réaction ne possède un bon rendement qu'avec un halogène primaire car le mécanisme est une S_N2 . En effet, sur une S_N1 , l'activation ne servirait à rien puisque la force du nucléophile n'intervient pas.
- Il y a la réaction concurrente d'élimination du dérivé halogéné et de formation de la double liaison. Cela dépend du rapport base/nucléophile de l'hydroxylate. L'élimination est d'ailleurs favorisée par l'encombrement du dérivé halogéné.
- Il est possible de faire des étheroxydes dissymétriques. Dans ce cas, on choisira de placer le dérivé halogéné sur celui qui assurera le meilleur rendement (primaire, sans élimination possible...)

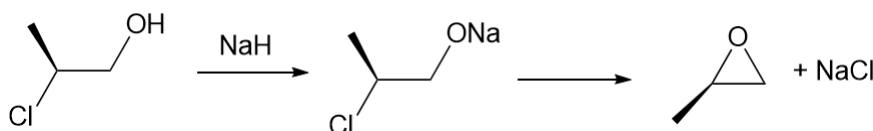
Exemple



II.4 Deuxième exemple : formation d'époxydes par élimination intramoléculaire

On peut également utiliser la nucléophilie du groupe hydroxylate pour réaliser une élimination et former un époxyde. Le principe reste le même et on obtient une S_N2 lors du mécanisme.

Exemple



III Activation du groupe partant

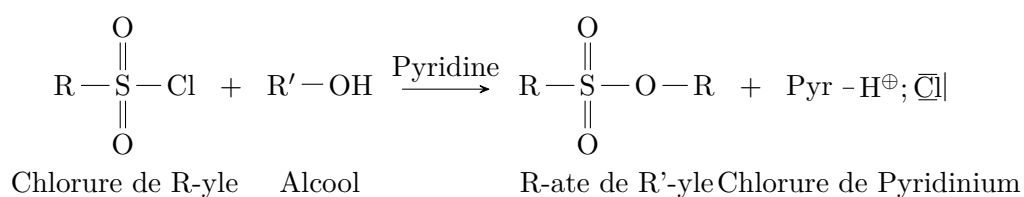
III.1 Rappels sur la nucléofugacité

Propriété

On rappelle qu'un groupe est d'autant plus nucléofuge qu'il est stable sous sa forme "partie". Il faut donc considérer et raisonner sur le groupe une fois parti. On observe empiriquement qu'un groupe est d'autant meilleur nucléofuge que son pK_a est faible, c'est-à-dire que la base (le groupe parti) est

Les acides sulfoniques (Groupe parti)	Noms	Chlorures correspondants (Réactif)	Noms
	Acide méthanesulfonique (MsOH)		Chlorure de mésyle (MsCl)
	Acide trifluorométhane- sulfonique		Chlorure de triflyle
	Acide p-toluènesulfonique (TsOH)		Chlorure de tosyle (TsCl)
	Acide p- bromobenzènesulfonique		Chlorure de brosylyle

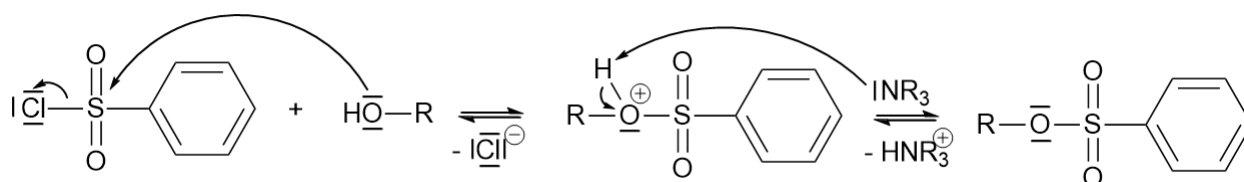
Bilan: Activation sous forme d'ester sulfonique



Remarque

On peut adapter ce bilan pour n'importe quel chlorure sulfonique présenté dans le tableau précédent.

Mécanisme: Activation sous forme d'ester sulfonique



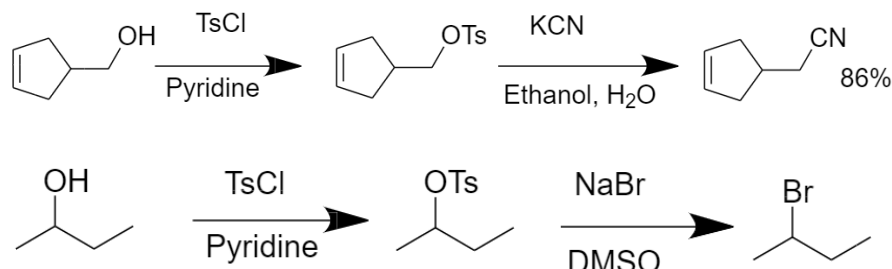
Remarques

- La réaction fonctionne d'autant mieux que l'alcool est moins encombré : Iaire > IIaire > IIIaire. On peut en particulier le faire réagir régiosélectivement sur l'alcool le moins encombré.
- La pyridine permet, entre autres, d'éviter le dégagement de chlorure d'hydrogène gazeux.

Propriété

Le groupe sulfonate est un bon groupe partant et peut donc subir facilement des substitutions nucléophiles ou des éliminations.

Exemple



Remarque

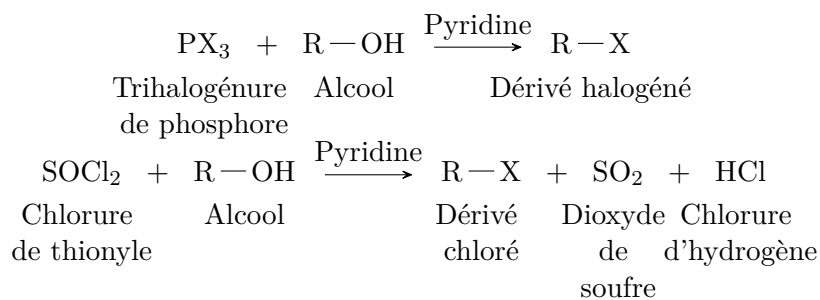
On observe bien que les groupes partis sulfonates, à savoir mésylate, triflate, tosylate et brosylate sont des bons groupes partant du fait de la délocalisation de la charge sur les trois oxygènes liés au soufre. De plus, dans le cas du triflate et du brosylate, les atomes d'halogènes permettent encore d'ajouter un effet inductif attracteur qui stabilise d'autant plus la charge. Le groupe parti obtenu est l'acide sulfonique décrit dans le tableau ci-dessus.

III.4 Activation *ex situ* sous forme de dérivé halogéné

On peut passer directement d'un alcool à un dérivé halogéné à l'aide de composés d'halogénures de phosphore. On peut utiliser :

Réactif	Nom	Produit
PBr ₃	Tribromure de phosphore	Dérivé bromé
PCl ₃	Trichlorure de phosphore	Dérivé chloré
SOCl ₂	Chlorure de thionyle	Dérivé chloré

Bilan: Activation sous forme de dérivé halogéné



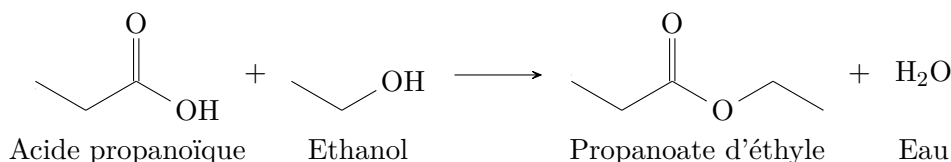
Les dérivés halogénés sont de meilleurs groupes partants que les alcools donc on peut bien parler d'activation de fonction.

IV Activation électrophile

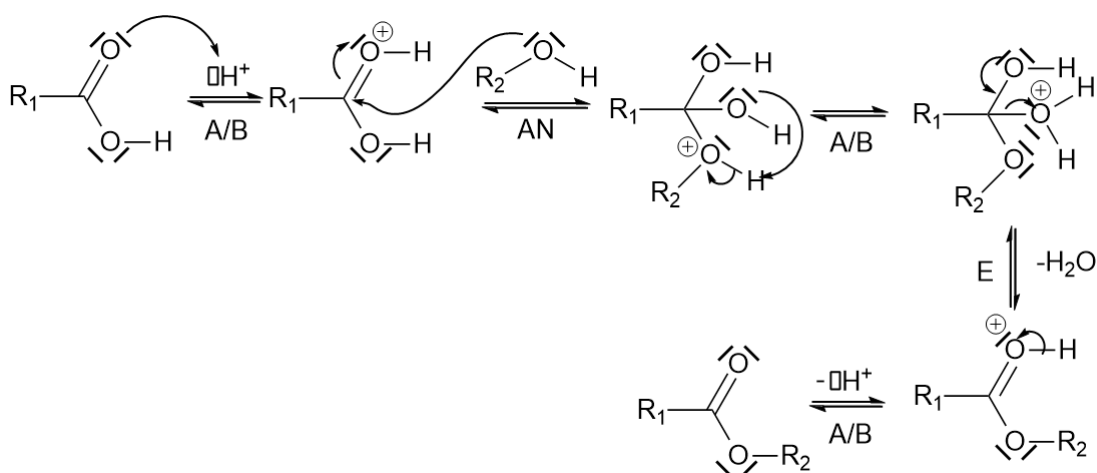
IV.1 Activation *in situ* : Estérification de Fischer

La réaction d'estérification est une réaction lente. On l'active alors avec un acide fort tel que H_2SO_4 ou l'acide p-toluènesulfonique.

Bilan: Esterification de Fischer



Mécanisme: Esterification de Fischer



Remarque

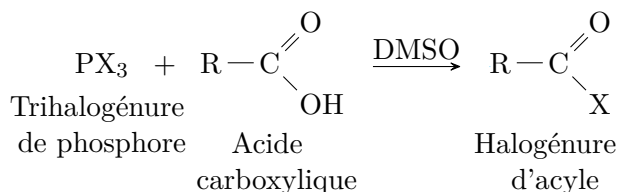
On remarque d'ailleurs que l'activation en 1ère étape par la protonation de l'acide carboxylique a un double rôle : elle exalte l'électrophilie du carbone fonctionnel par effet inductif attracteur (activation électrophile) ET elle donne un meilleur groupe partant pour l'étape suivante (activation du groupe partant).

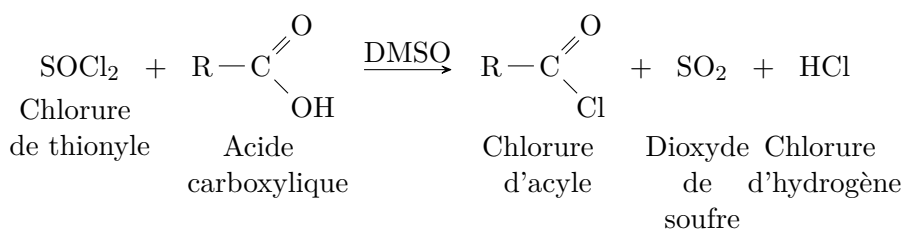
IV.2 Activation *ex situ* : Utilisation de chlorure d'acyle

On peut transformer un acide carboxylique en halogénure d'acyle avec les mêmes réactifs qu'un alcool en dérivé halogéné.

Bilan: Formation d'un halogénure d'acyle

On peut activer un acide carboxylique en chlorure d'acyle comme suit :



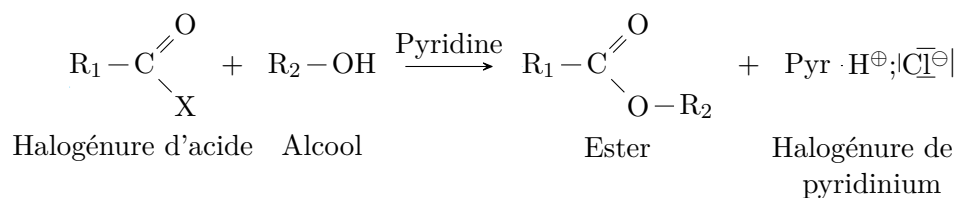


Remarques

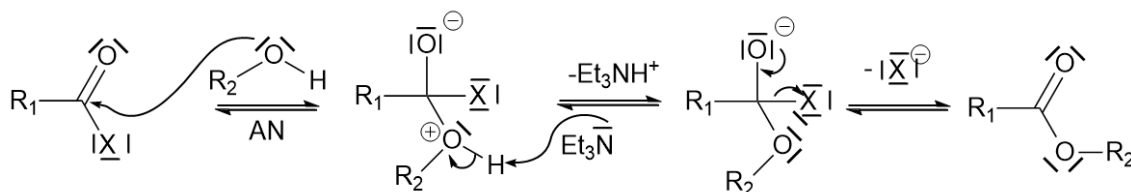
- Ces réactifs sont extrêmement réactifs et ne supportent pas la présence d'eau. Ils ne sont que peu stables et ne se conservent pas longtemps.
- Lors de la formation, attention au dégagement gazeux (pas de pyridine !)

Bilan: Estérification avec un halogénure d'acyle

On peut alors réaliser une estérification avec un halogénure d'acyle :



Mécanisme: Estérification avec un halogénure d'acyle



Remarques

- La réaction possède un rendement proche de 100% au contraire de l'estérification de Fischer.
- La pyridine joue non seulement le rôle d'une base mais également d'un catalyseur nucléophile. On observe en effet que c'est la première à s'ajouter sur l'halogénure d'acyle pour remplacer l'halogène avant de se faire elle-même éliminer par l'alcool. On ne le représente pas dans le mécanisme simplifié proposé.