

Chapitre O4 : 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 de la nucléofugacité	5
	III.1 Rappels sur la nucléofugacité	5
	III.2 Activation des alcools par protonation	5
	a) Premier exemple : déshydratation des alcools	5
	b) Deuxième exemple : Substitution	6
	III.3 Activation sous forme de dérivé halogéné	7
	III.4 Activation sous forme d'ester sulfonique	7
IV	Activation de l'électrophilie	9
	IV.1 Pour une substitution	9
	IV.2 Pour une addition sur une C=O	9

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 à augmenter la réactivité voulue de la fonction .

Il s'agit de faire un meilleur nucléophile par exemple ou encore un meilleur groupe partant.

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 d'être isolée et éventuellement purifiée.

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 également 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, on remarque que le pKa évolue dans le sens inverse de la nucléophilie.
- 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 la 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.

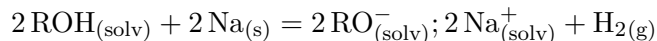
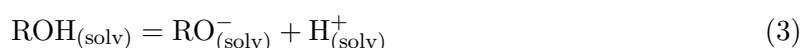
a) Cas des alcoolates

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 :



A titre indicatif le potentiel standard du couple Na^+/Na vaut -2,71 V/ESH. Ainsi la constante de la réaction avec l'eau vaut environ 10^{92} et donc avec la déprotonation de l'alcool (pKa 16), cela fait "seulement" 10^{76} .

b) Cas des phénolates

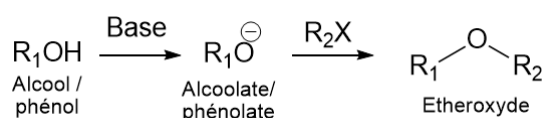
Dans le cas des phénolates, bien sur on peut faire comme avant... Mais on peut aussi utiliser des conditions moins dures comme de la soude en milieu aqueux, tant que le reste de la molécule supporte l'eau !

II.3 Premier exemple : la synthèse de Williamson

La synthèse de Williamson est une séquence en deux étapes pour obtenir un étheroxyde à partir d'un alcool ou phénol et d'un dérivé halogéné. La première étape est une activation nucléophile de l'hydroxyle en alcoolate ou en phénolate par une méthode décrite précédemment. La deuxième étape est une $\text{S}_{\text{N}}2$ sur le dérivé halogéné. Cela est résumé par le schéma de réaction ci-dessous.

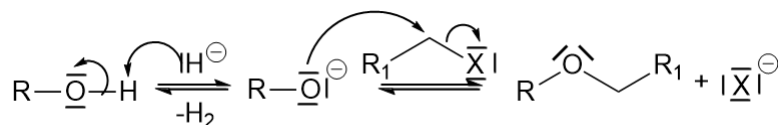
Schéma réactionnel: Synthèse de Williamson

Le schéma est le suivant :



Mécanisme: Synthèse de Williamson

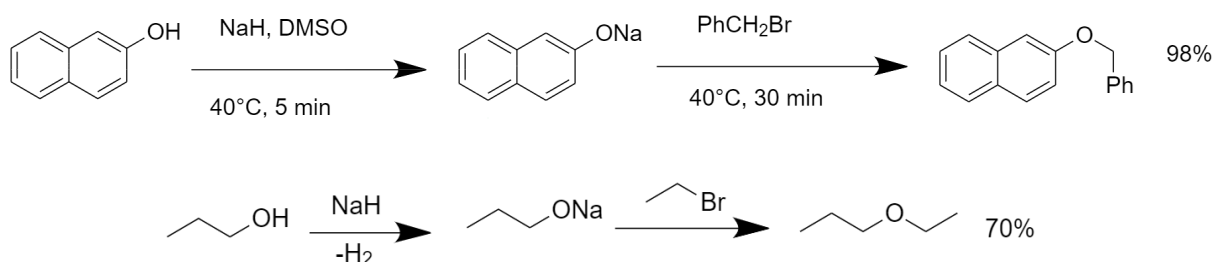
Le mécanisme est un mécanisme de type S_N2 . Ici, on a choisi une activation par H^- et une substitution sur un dérivé halogéné.



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.

Exemple

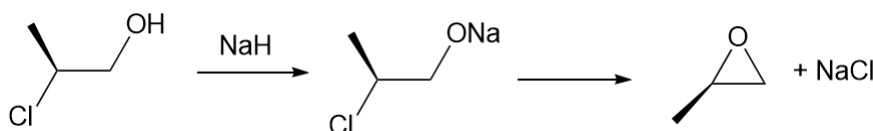


☞ Pour s'entraîner: Exercices 1 et 5

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



Remarque

La fonction époxyde est constituée d'un cycle à trois membres comprenant un oxygène. C'est une nouvelle fonction chimique par rapport au lycée.

☞ Pour s'entraîner: Exercice 8

III Activation de la nucléofugacité

III.1 Rappels sur la nucléofugacité

Propriété

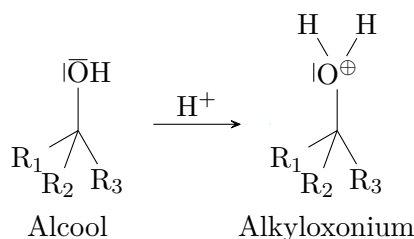
On rappelle qu'un groupe est d'autant plus nucléofuge qu'il est stable sous sa forme "partie". Il faut donc considérer et raisonner sur le groupe une fois parti. On observe empiriquement qu'un groupe est d'autant meilleur nucléofuge que son pKa est faible, c'est-à-dire que la base (le groupe parti) est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

III.2 Activation des alcools par protonation

Propriété: Activation des alcools

Un alcool est un très mauvais groupe partant car il forme HO^- lors de l'élimination. On peut donc activer sa nucléofugacité en protonant l'alcool initialement à l'aide d'un acide fort.

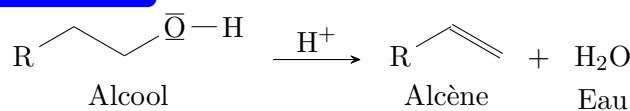
Bilan: Activation d'un alcool par un acide



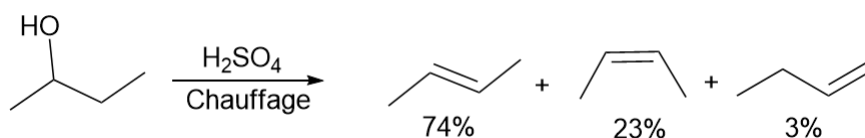
☞ Pour s'entraîner: Exercices 1, 2, 3

a) Premier exemple : déshydratation des alcools

Bilan: Déshydratation des alcools

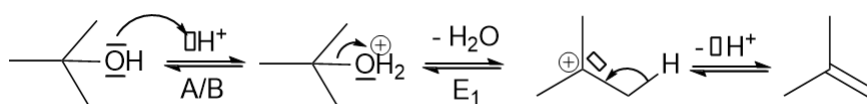


Exemple



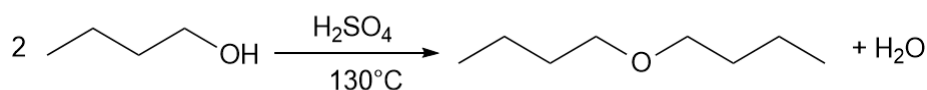
On respecte comme pour les éliminations la règle de Zaitsev et on obtient l'alcène le plus stable. De plus, l'alcène (E) est généralement favorisé par rapport à l'alcène (Z) du fait d'un encombrement réduit.

Mécanisme: Déshydratation des alcools



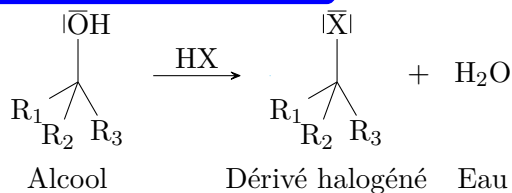
Remarques

- La réaction de déshydratation est équilibrée donc on peut la déplacer en retirant l'alcène formé par distillation. Le rendement est alors très bon.
- Il est également possible d'observer des déshydratations intermoléculaires. On obtient alors un étheroxyde. C'est une réaction parasite à la déshydratation.



b) Deuxième exemple : Substitution

Schéma réactionnel: Formation d'un dérivé halogéné

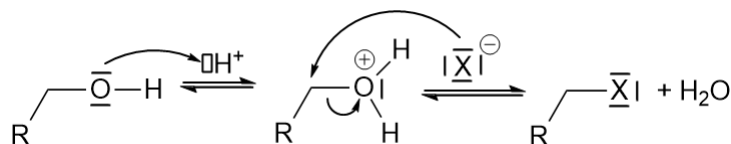
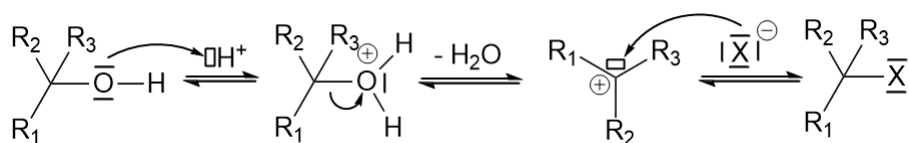


Remarques

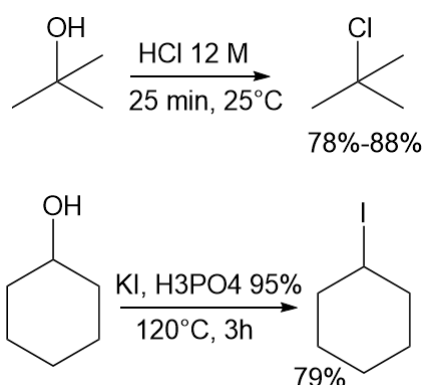
- Une fois l'alcool activé en alkyloxonium, le mécanisme peut être une $\text{S}_{\text{N}}1$ ou une $\text{S}_{\text{N}}2$ selon les caractéristiques de l'alkyloxonium formé et du milieu.
- Il est possible de substituer par de nombreux nucléophiles autres que des halogénures, comme des cyanures par exemple.

Mécanisme: Substitution par HX

On peut proposer les deux mécanismes :

(a) Par $\text{S}_{\text{N}}2$ (b) Par $\text{S}_{\text{N}}1$

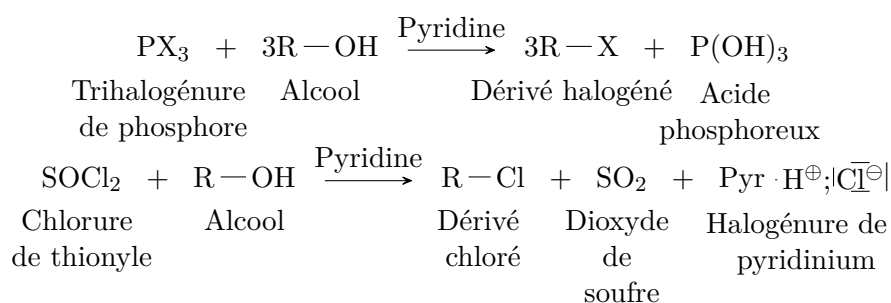
Exemple



III.3 Activation 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, comme PBr_3 ou PCl_3 , ou encore du chlorure de thionyle SOCl_2 selon les bilans :

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.

Remarque

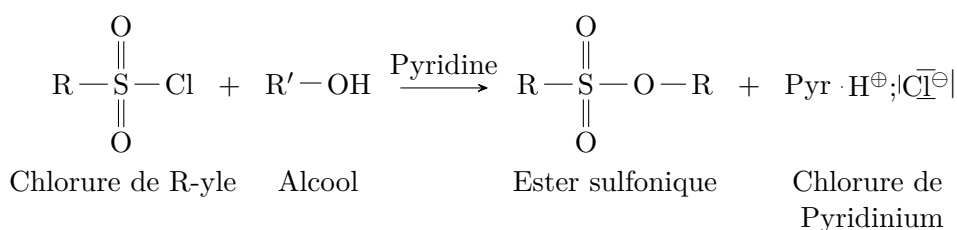
Plus haut dans ce chapitre, une interconversion entre un alcool et un dérivé halogéné a déjà été proposée. Cependant au vu des conditions drastiques de concentration utilisées, les réactifs plus sélectifs proposés dans cette partie sont davantage utilisés.

III.4 Activation sous forme d'ester sulfonique

Toujours dans l'idée d'activer un alcool, on peut effectuer une interconversion de fonction et isoler le nouveau composé. Il s'agit donc d'une interconversion *ex situ*. Une des fonctions présentant un bon caractère de groupe partant est la fonction ester sulfonique telle que décrite dans les bilans suivants. On utilise afin d'effectuer cette interconversion de fonction les réactifs dans le tableau suivant.

Les sulfonates (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

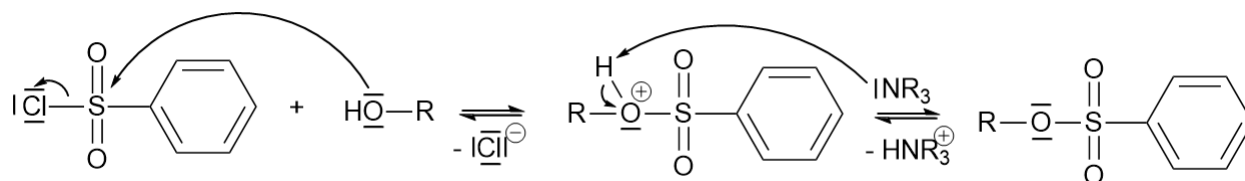
Bilan: Activation sous forme d'ester sulfonique



Remarque

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

Mécanisme: Activation sous forme d'ester sulfonique



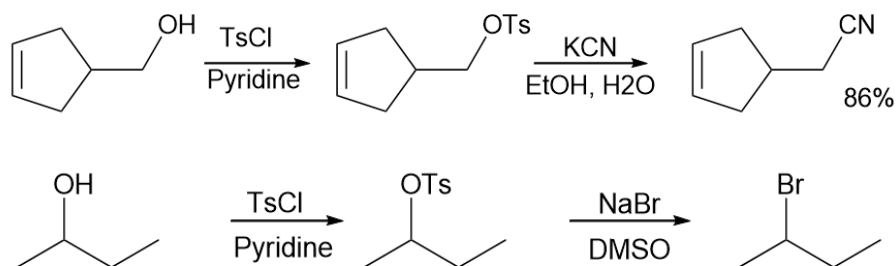
Remarques

- 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.

IV Activation de l'électrophilie

IV.1 Pour une substitution

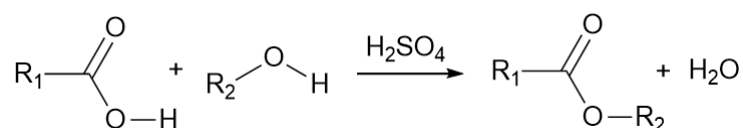
On peut activer l'électrophilie d'un carbone en protonant l'hétéroatome adjacent. En effet, la protonation va augmenter l'effet inductif attracteur de l'hétéroatome et donc la charge partielle sur le carbone étudié. C'est le cas des exemples illustrés dans la partie *activation de groupe partant*. On peut mentionner par exemple la déshydratation des alcools. On peut alors dire que l'étape de protonation au début du mécanisme est une activation du groupe partant hydroxyle mais également une activation électrophile du carbone.

IV.2 Pour une addition sur une C=O

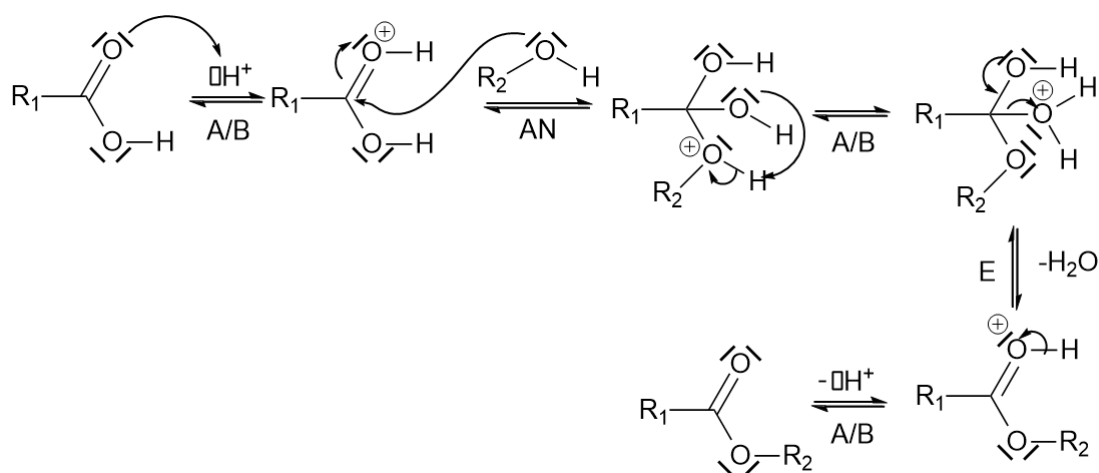
De nombreuses fonctions chimiques portent un groupe C=O (aldéhyde, cétone, ester, amide...). Cette double liaison est souvent sujette à une séquence addition-élimination en présence d'un nucléophile. L'addition initiale est toujours favorisée en milieu acide par la protonation de l'oxygène ce qui augmente l'électrophilie du carbone fonctionnel.

Exemple

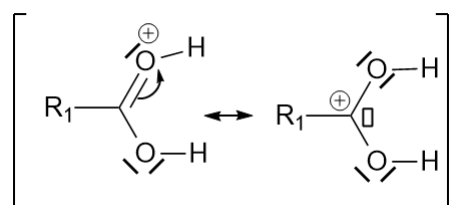
On peut considérer l'estérification dont le bilan est :



Le mécanisme est :



Ce mécanisme débute par la protonation de l'acide carboxylique pour augmenter l'électrophilie du carbone fonctionnel et faciliter l'étape d'addition (2e étape). En effet, on peut constater des formes mésomères mettant en avant cet électrophilie :



La 3e étape consiste en une étape acido-basique intramoléculaire, nommée prototropie, qui permet d'activer le caractère groupe partant du groupe hydroxyle en alkyloxonium pour permettre l'élimination (étape 4). Le mécanisme se termine avec une étape acido-basique pour régénérer le catalyseur H^+ .

Conclusion

Les activations en chimie organique permettent alors de rendre possible des réactions autrement bloquées cinétiquement. Elles sont omniprésentes à travers les mécanismes utilisés et au sein des synthèses, en laboratoire ou industrielles.