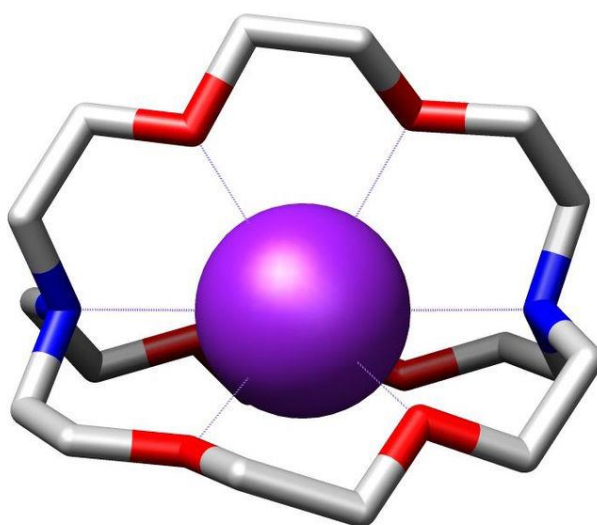


Chimie organique

Chapitre CO/PC-1 : Activation de groupes caractéristiques



Cours de chimie de seconde période de PCSI





Activation de groupes caractéristiques

Le plan du cours

I ACTIVATION NUCLEOPHILE DES ALCOOLS ET DES PHENOLS	3
1) NUCLEOPHILIE ET BASICITE, APTITUDE OU POUVOIR NUCLEOFUGE.	3
1.1. BASICITE	3
1.2. NUCLEOPHILIE	3
1.3. APTITUDE NUCLEOFUGE	4
2) PRESENTATION DES ALCOOLS ET DES ETHEROXYDES	6
2.1. LES ALCOOLS ET LES PHENOLS	6
2.2. LES ETHEROXYDES	9
3) PASSAGE A L'ANION ALCOOLATE OU PHENOLATE : INTERET EN SYNTHESE	10
3.1. PASSAGE DE L'ALCOOL A SA BASE CONJUGUEE, L'ION ALCOOLATE, PAR ACTION D'UNE BASE	10
3.2. PASSAGE DE L'ALCOOL A SA BASE CONJUGUEE, L'ION ALCOOLATE, PAR ACTION D'UN REDUCTEUR	13
3.3. APPLICATIONS : SYNTHESE DE WILLIAMSON	13
3.3.1. Bilan	14
3.3.2. Exemple :	14
3.3.3. Stratégie de synthèse	15
3.3.4. Applications importantes	16
II ACTIVATION ELECTROPHILE DES ALCOOLS	19
1) PASSAGE DE L'ALCOOL A L'ALCENE	19
1.1. ACTIVATION IN SITU PAR PROTONATION	19
1.1.1. Propriétés basiques des alcools	19
1.1.2. Déshydratation acido-catalysée des alcools	19
1.2. ELIMINATION PAR ELIMINATION BASIQUE A PARTIR D'UN MESYLATE	25
2) CONVERSION DE L'ALCOOL EN MONOHALOGENOALCANE	25
2.1. ACTION D'UNE SOLUTION CONCENTREE D'HALOGENURE D'HYDROGENE	25
2.1.1. Cas des alcools primaires	26
2.1.2. Alcools secondaires et tertiaires : trop de risques !	26
2.2. SUBSTITUTION SUR UN TOSYLATE OU MESYLATE	27
3) FORMATION D'EPOXYDES	27
III ACTIVATION ELECTROPHILE DU GROUPE CARBONYLE	28
1) ACETALISATION DU GROUPE CARBONYLE	28
1.1. BILAN GENERAL	28
1.2. MECANISME LIMITE EN MILIEU ACIDE	29

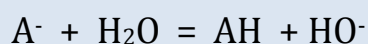
1.3. EXEMPLE DE PROTOCOLE EXPERIMENTAL	30
1.4. EXEMPLES	31
2) CAS DU GLUCOSE : HEMIACETALISATION DU GLUCOSE	31
2.1. BILAN DE L'HEMIACETALISATION DU GLUCOSE : FORMATION D'UN HEMIACETAL CYCLIQUE	32
2.2. STEREOCHIMIE DES DEUX ANOMERES	33
2.3. MUTAROTATION DU GLUCOSE	35

I Activation nucléophile des alcools et des phénols

1) Nucléophilie et basicité, aptitude ou pouvoir nucléofuge.

1.1. Basicité

La basicité est une **propriété thermodynamique** qui est mesurée à l'aide d'une constante d'équilibre K° :

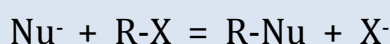


Elle permet de connaître l'affinité d'une espèce possédant un doublet libre pour accepter un proton.

On rappelle (§ chapitre 13.1), que plus le pK_A du couple AH/A^- est grand, plus la base A^- est forte.

1.2. Nucléophilie

La nucléophilie est une **propriété cinétique** qui est mesurée à l'aide d'une constante de vitesse k :



Par exemple, la nucléophilie du nucléophile Nu^- sera évaluée en mesurant la constante de vitesse de la réaction $Nu^- + CH_3-I = CH_3-Nu + I^-$ dans le méthanol.

On définit la nucléophilie $\eta(Nu^-) = \text{Log}(k_{Nu^-}/k_{CH_3OH})$

Nu ou Nu ⁻	$\eta(25^\circ\text{C})$	$pK_A(\text{eau}, 25^\circ\text{C})$
NO₃⁻	1,5	-1,3
F⁻	2,7	+3,4
SO₄²⁻	3,5	+2,0
CH₃CO₂⁻	4,3	+4,7
Cl⁻	4,4	-5,7
(CH₃)₂S	5,5	-5,3
Br⁻	5,8	-7,7
C₆H₅O⁻	5,8	+9,9

CH₃O⁻	6,3	+15,7
SCN⁻	6,7	-0,7
I⁻	7,4	-10,7
HS⁻	8	+7,8
C₆H₅S⁻	9,9	+6,5

Elle permet de connaître l'affinité d'une espèce possédant un doublet libre vis à vis d'un site électrophile.

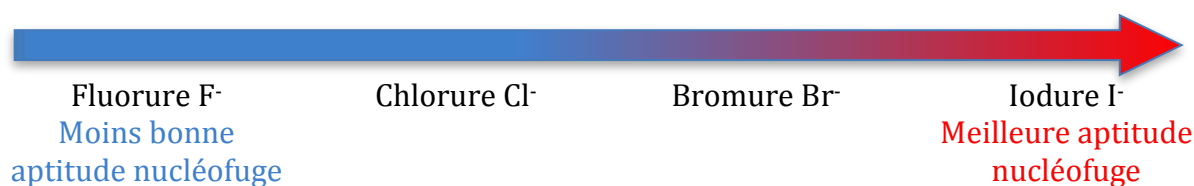
1.3. Aptitude nucléofuge

Une substitution nucléophile ne pourra avoir lieu que si le groupe que l'on souhaite faire partir, X, est suffisamment enclin à s'éjecter, en emportant avec lui le doublet de la liaison C-X.

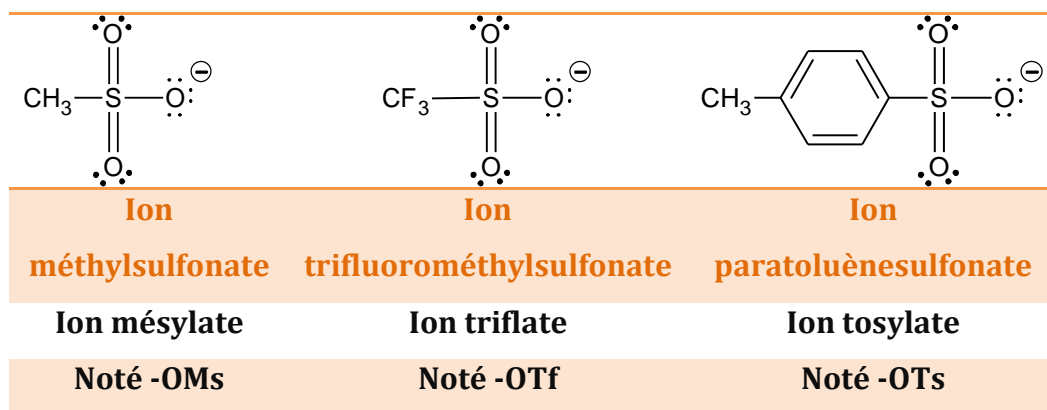
Demandons nous s'il est possible de prévoir si un groupe est un bon ou un mauvais groupe partant.

Sans surprise, cette facilité à sortir est en rapport direct avec la facilité du groupe X à s'accommoder d'une charge négative.

Comment varie cette facilité dans le cas des halogénures ?



Outre les ions halogénures, les ions de type **ROSO₃⁻** sont de bons groupes partant également, tellement utilisés que leurs noms triviaux se sont imposés dans la littérature de chimie organique :



Question : pourquoi ces anions précédents, comme l'ion tosylate sont-ils de bons groupes partants (de bons nucléofuges) ?

D'une façon générale, les bons groupes partants sont des groupes qui sont des bases faibles, c'est à dire des bases qui s'accrochent très bien d'une charge négative. Base faible ? Donc leur acide conjugué est fort :

Les bons groupes partants sont les bases d'acides forts.

HF est un acide faible, HCl est plus fort, et HBr de même que HI sont encore plus forts.

Le tableau ci-dessous rassemble quelques constats expérimentaux :

TABLEAU 6-4 Force des bases et qualité des groupes sortants					
Acides conjugués		Groupes sortants	Acides conjugués		Groupes sortants
<i>Forts</i>	pK_a	<i>Bons</i>	<i>Faibles</i>	pK_a	<i>Mauvais</i>
HI (le plus fort)	-5,2	I^- (le meilleur)	HF	3,2	F^-
H_2SO_4	-5,0	HSO_4^-	CH_3CO_2H	4,7	$CH_3CO_2^-$
HBr	-4,7	Br^-	HCN	9,2	NC^-
HCl	-2,2	Cl^-	CH_3SH	10,0	CH_3S^-
H_3O^+	-1,7	H_2O	CH_3OH	15,5	CH_3O^-
CH_3SO_3H	-1,2	$CH_3SO_3^-$	H_2O	15,7	HO^-
			NH_3	35	H_2N^-
			H_2 (le plus faible)	38	H^- (le plus mauvais)

Figure 1 : extrait du livre "Traité de chimie organique"/5ème édition/Vollhardt/de Boeck

Déjà discutée dans le chapitre consacré aux dérivés monohalogénés, nous retiendrons que :

- ✓ Si la charge négative augmente, la nucléophilie augmente. *Exemple : HO^- meilleur nucléophile que H_2O*
- ✓ Plus l'élément est situé à droite dans la classification périodique, plus sa nucléophilie est faible. *Exemple : NH_3 moins bon nucléophile que H_2O*
- ✓ L'augmentation de la polarisabilité exalte la nucléophilie.
- ✓ Les nucléophiles stériquement encombrés sont des réactifs moins performants.

2) Présentation des alcools et des étheroxydes

2.1. Les alcools et les phénols

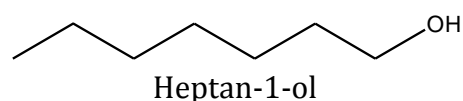
Formule générale : R-OH

Les **alcools** possèdent un atome de carbone tétraédrique lié au groupement caractéristique hydroxyle -OH.

Il existe 3 classes d'alcools :

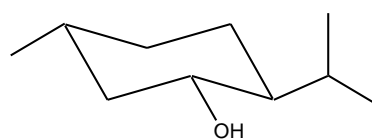
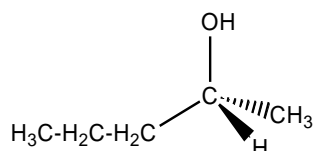
■ **Alcools primaires** : il n'y a qu'un seul groupe alkyle R lié à cet atome de carbone.

Exemple : CH_3-CH_2-OH



■ **Alcools secondaires** : il y a deux groupes alkyles R liés à C.

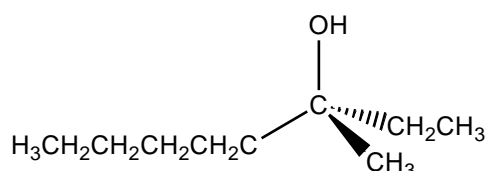
Exemple :



(-)-menthol

■ **Alcools tertiaires :** il y a trois groupes alkyles R liés à C.

Exemple :



(2R)-2-méthyl-octan-3-ol

Les alcools sont, suivant les règles de nomenclature systématique de l'IUPAC, des **alcools**.

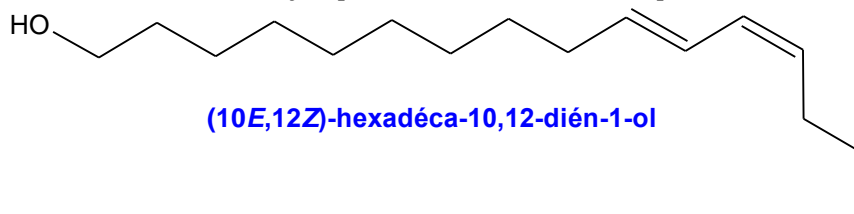
On les nomme en remplaçant le « e » terminal de l'alcane par le terminaison « ol ».

Beaucoup d'alcools existent à l'état naturel.

■ Le **méthanol** était obtenu autrefois par distillation du bois.

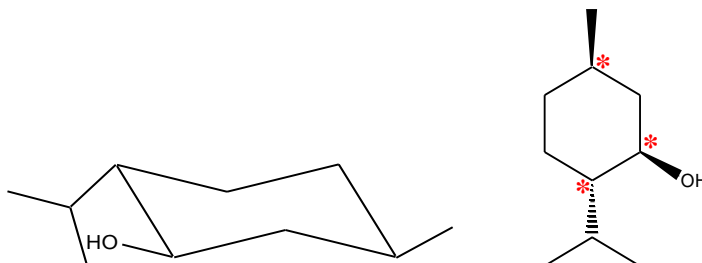
■ **L'éthanol** se forme par fermentation des jus sucrés.

■ Autre exemple, le (10E,12Z)-hexadécadièn-1-ol ou **bombykol** est une phéromone sexuelle du bombyx qui a été isolée en 1959 par J. Butenandt.

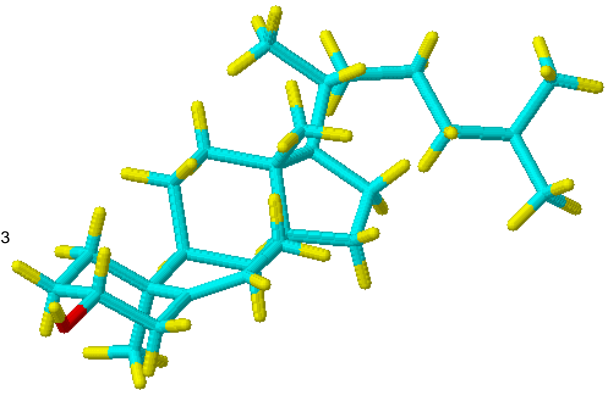
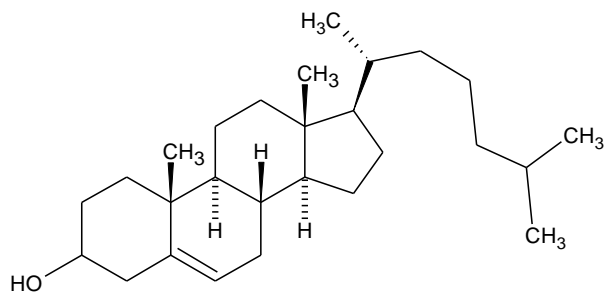


(10E,12Z)-hexadeca-10,12-dien-1-ol

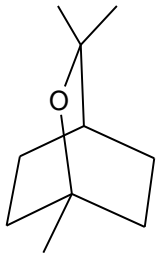
■ Le (-)-**menthol** est l'un des constituants de l'essence de menthe.



■ Le **cholestérol** est le représentant le plus connu d'une famille de composés extrêmement importants en biochimie : les stéroïdes.

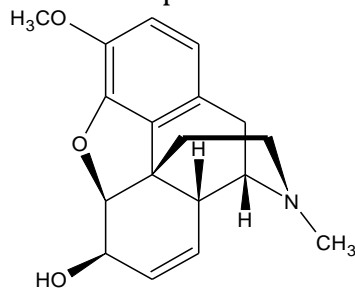


■ Eucalyptol



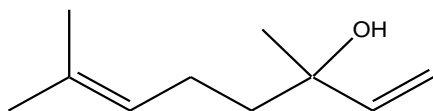
1,3,3-triméthyl-2-oxabicyclo[2.2.2]octane

■ Morphine



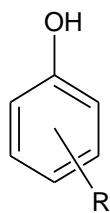
Morphine

■ Linalol



Les **phénols** possèdent un atome de carbone trigonal lié au groupement caractéristique hydroxyle -OH.

Les phénols ont pour formule générale :



2.2. Les étheroxydes

Formule général : R-O-R

Les étheroxydes sont, suivant les règles de nomenclature systématique de l'IUPAC, des **alkoxyalcanes** ou des **oxaalcanes** (cette dernière nomenclature est davantage réservée aux étheroxydes cycliques).

Exemples :

Formule		Nom « IUPAC »	Nom commun
		Ethoxyéthane ou 3-oxapentane	Ether diéthylique Ou « éther »
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃		1-méthoxypropane ou 2-oxapentane	Oxyde de méthyle et de propyle
		Oxirane ou oxacyclopropane	Oxyde d'éthylène
		oxacyclopentane	Tétrahydrofurane (T.H.F)
		1,4-dioxacyclohexane	1,4-dioxane

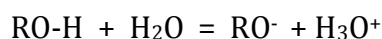
3) Passage à l'anion alcoolate ou phénolate : intérêt en synthèse

Alcool : ROH	base conjuguée : ion alcoolate RO⁻
Ex :	
Phénol : PhOH	base conjuguée : ion phénolate PhO⁻
Ex :	

3.1. Passage de l'alcool à sa base conjuguée, l'ion alcoolate, par action d'une base

Les alcools sont à la fois des acides et des bases, comme l'eau.

L'acidité des alcools ressemble à celle de l'eau. Elle est régie par la constante d'équilibre K_a :



RO⁻ est un ion alkoxyde, ou alcoolate.

Le tableau ci-dessous rassemble les pK_a de quelques alcools. En comparant avec les acides rencontrés dans le chapitre 13.1 consacré aux acides et bases en chimie générale, on peut affirmer que les alcools ROH, comme l'eau, sont des acides très faibles.

Couple ROH/RO ⁻		pK _A (eau, 25°C)
(CH₃)₃COH	(CH₃)₃CO⁻	18,0
(CH₃)₂CHOH	(CH₃)₂CHO⁻	17,1
CH₃CH₂OH	CH₃CH₂O⁻	15,9
CH₃OH	CH₃O⁻	15,7
H₂O	HO⁻	14

On retiendra la tendance suivante (dans l'eau) :

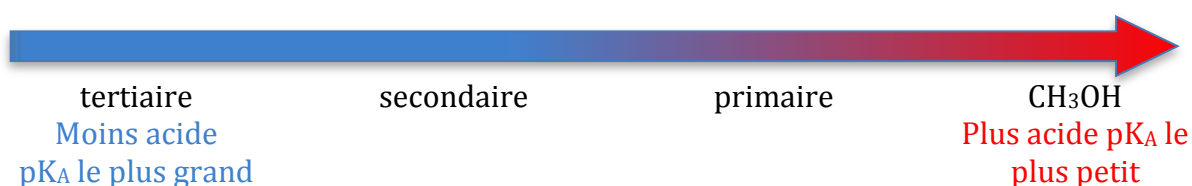



TABLEAU 8.1 Constantes d'acidité pour quelques alcools et phénols.

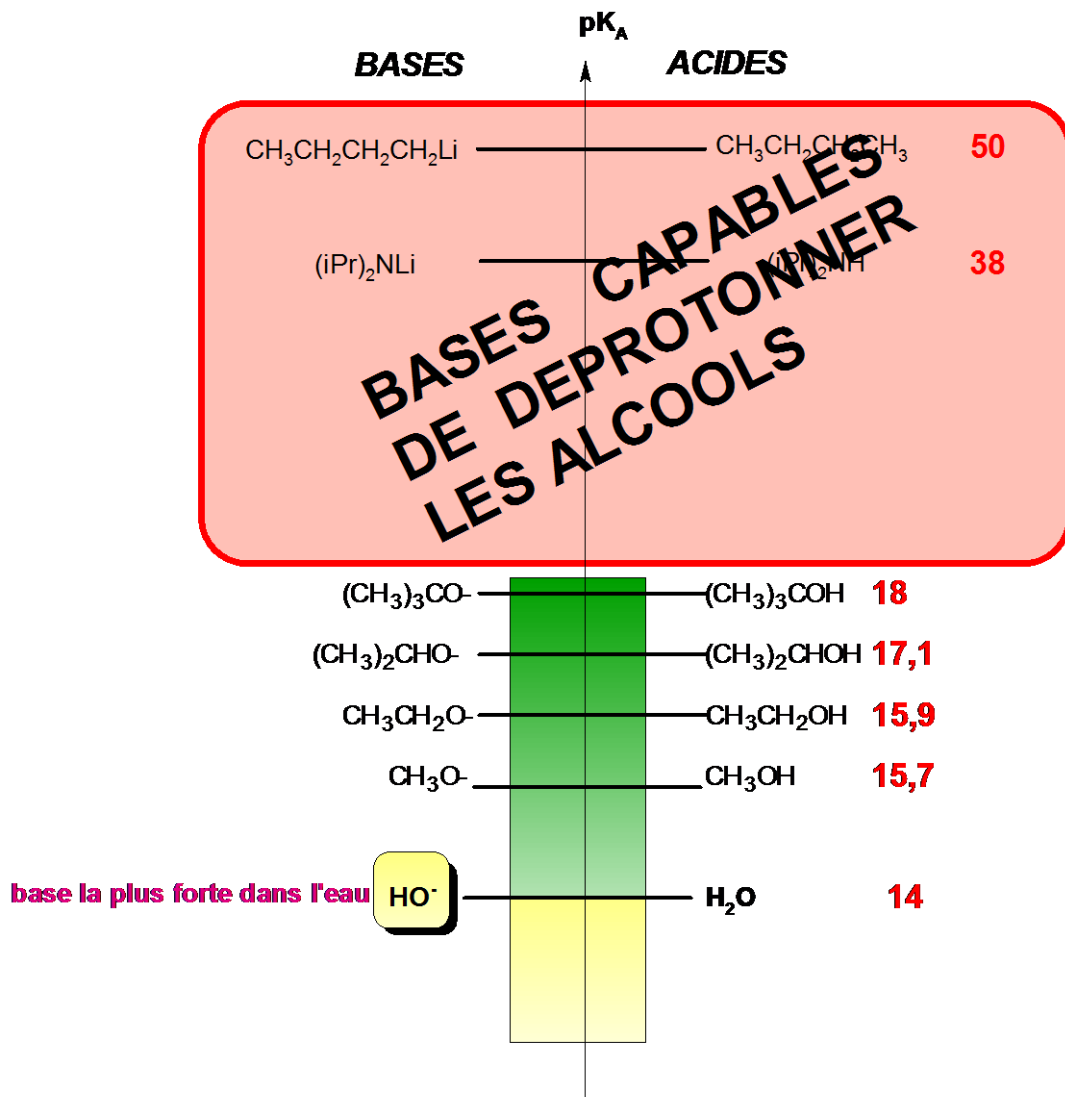
Alcool ou phénol	pK _a
(CH ₃) ₃ COH	18,00
CH ₃ CH ₂ OH	16,00
[HOH, eau]*	[15,74]
CH ₃ OH	15,54
<i>p</i> -méthylphénol	10,17
phénol	9,89
<i>p</i> -bromophénol	9,35
<i>p</i> -nitrophénol	7,15



* Les valeurs pour l'eau et l'acide chlorhydrique sont indiquées en référence.

Conclusion : il faudra utiliser des bases fortes pour déprotomer un alcool :

une base B⁻ sera capable de déprotomer un alcool ROH si son pK_A est supérieur à celui de l'alcool :



B⁻ déprotonne ROH si pK_A(BH/B⁻) > pK_A(ROH/RO⁻).

Ainsi, parmi les bases suivantes : cocher celles capables de déprotonner le méthanol dont le pK_A vaut 15,7 à 25°C :

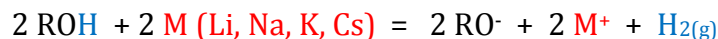
Cocher ...	Espèce utilisée	Base présente	pK _A
<input type="checkbox"/>	KCN	⁻ CN	9,2
<input type="checkbox"/>	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Li	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ ⁻	50
<input type="checkbox"/>	CH ₃ CO ₂ Na	CH ₃ CO ₂ ⁻	4,7
<input type="checkbox"/>	LiN[CH(CH ₃) ₂] ₂ ou L.D.A	LiN[CH(CH ₃) ₂] ₂ ⁻	40
<input type="checkbox"/>	KH ou NaH	H ⁻	38
<input type="checkbox"/>	CH ₃ SNa	CH ₃ S ⁻	10

Réponse :

Cocher ...	Espèce utilisée	Base présente	pKA
<input type="checkbox"/>	KCN	^-CN	9,2
<input checked="" type="checkbox"/>	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Li}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	50
<input type="checkbox"/>	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$	CH_3CO_2^-	4,7
<input checked="" type="checkbox"/>	$\text{LiN}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$ ou L.D.A	$\text{LiN}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2^-$	40
<input checked="" type="checkbox"/>	KH ou NaH	H^-	38
<input type="checkbox"/>	CH_3SNa	CH_3S^-	10

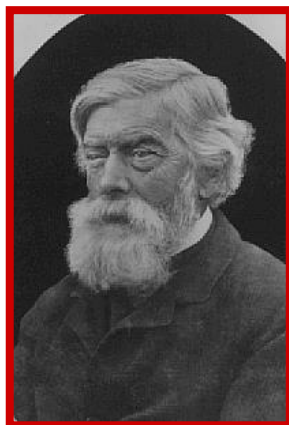
3.2. Passage de l'alcool à sa base conjuguée, l'ion alcoolate, par action d'un réducteur

Ce sont les métaux alcalins qui sont utilisés :
Les métaux alcalins permettent de déprotonner aussi les alcools mais par réduction des ions hydrogène H^+ . Le bilan général est le suivant :



C'est dans ce cas une réaction d'oxydoréduction, qui fournit des anions alcoolate et du dihydrogène.

3.3. Applications : synthèse de Williamson

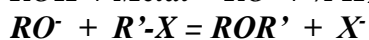


Alexander WILLIAMSON 1824-1904

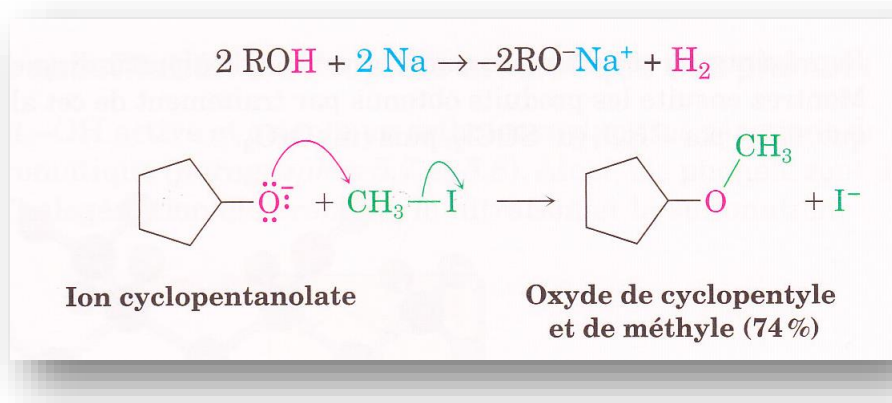
En 1850, dans l'intention d'obtenir des alcools, l'anglais Williamson traite l'éthanol $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ par du potassium puis par l'iodure d'éthyle $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$.

A son grand étonnement, le produit obtenu ne présentait aucune propriété des alcools : il venait de synthétiser en fait l'éther éthylique $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

Depuis, cette séquence réactionnelle a donné son nom aux synthèses de Williamson d'étheroxydes, que nous étudierons très bientôt, et dont les deux étapes sont schématiquement les suivantes :



Exemple :



Alexander Williamson est né le 1^{er} mai 1824 en Angleterre. Il fut professeur de nombreuses années à Londres. Paralysé du bras gauche, ne voyant presque plus, il démissionne en 1887 de ses fonctions et meurt le 6 mai 1904.

3.3.1. Bilan

Bilan général :

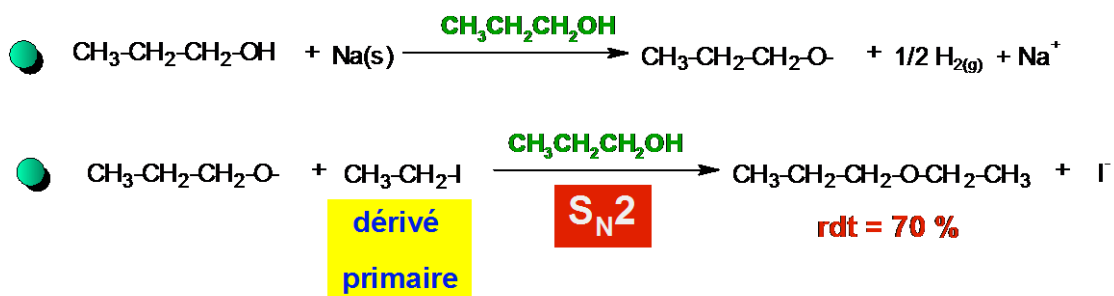
Williamson a réalisé la synthèse des éther-oxydes par substitution nucléophile d'un dérivé monohalogéné par un anion alcoolate.

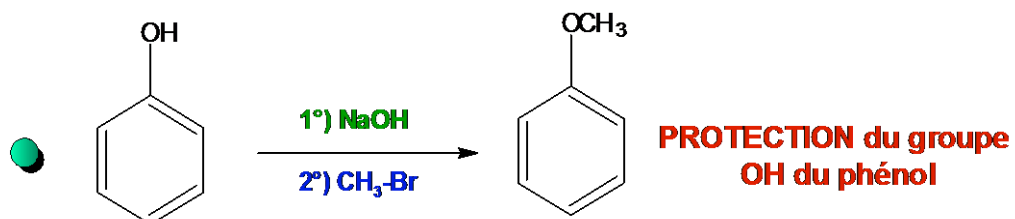
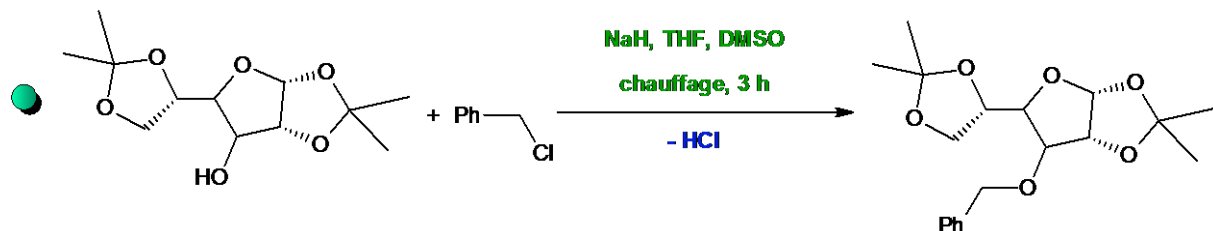
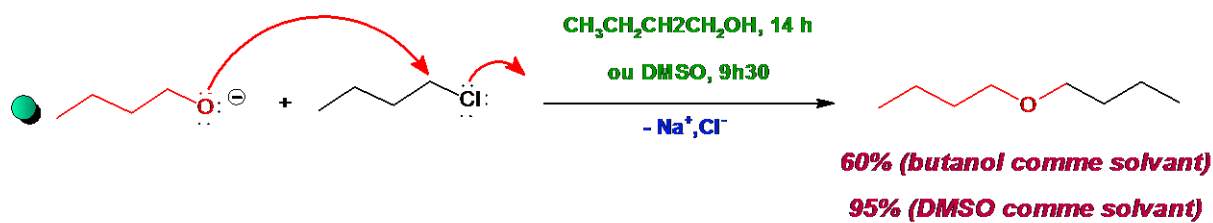
Bilan :



3.3.2. Exemple :

Voir TP : synthèse du paracétamol.



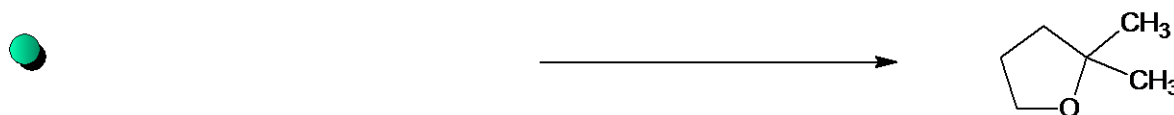
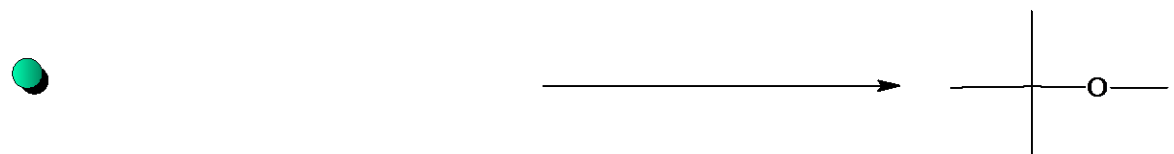


3.3.3. Stratégie de synthèse

Cette méthode donne de très bons résultats avec les dérivés RX primaires, mais pas avec les dérivés RX secondaires et tertiaires car **la réaction S_N est en compétition avec la réaction d'élimination.**

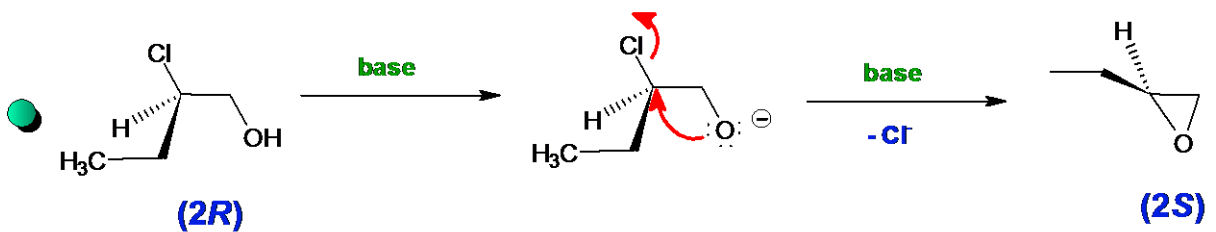
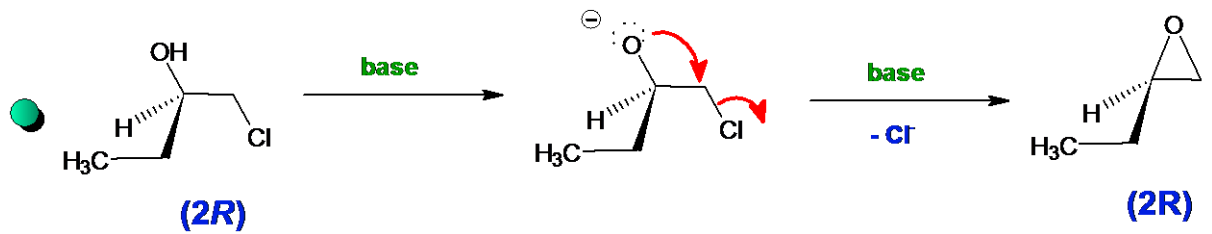
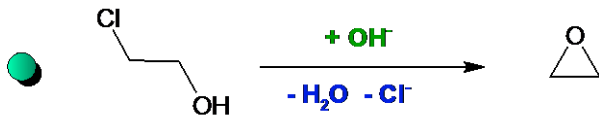
Alors, quelle est la meilleure synthèse d'un éther-oxyde dissymétrique ?

Par exemple pour obtenir :



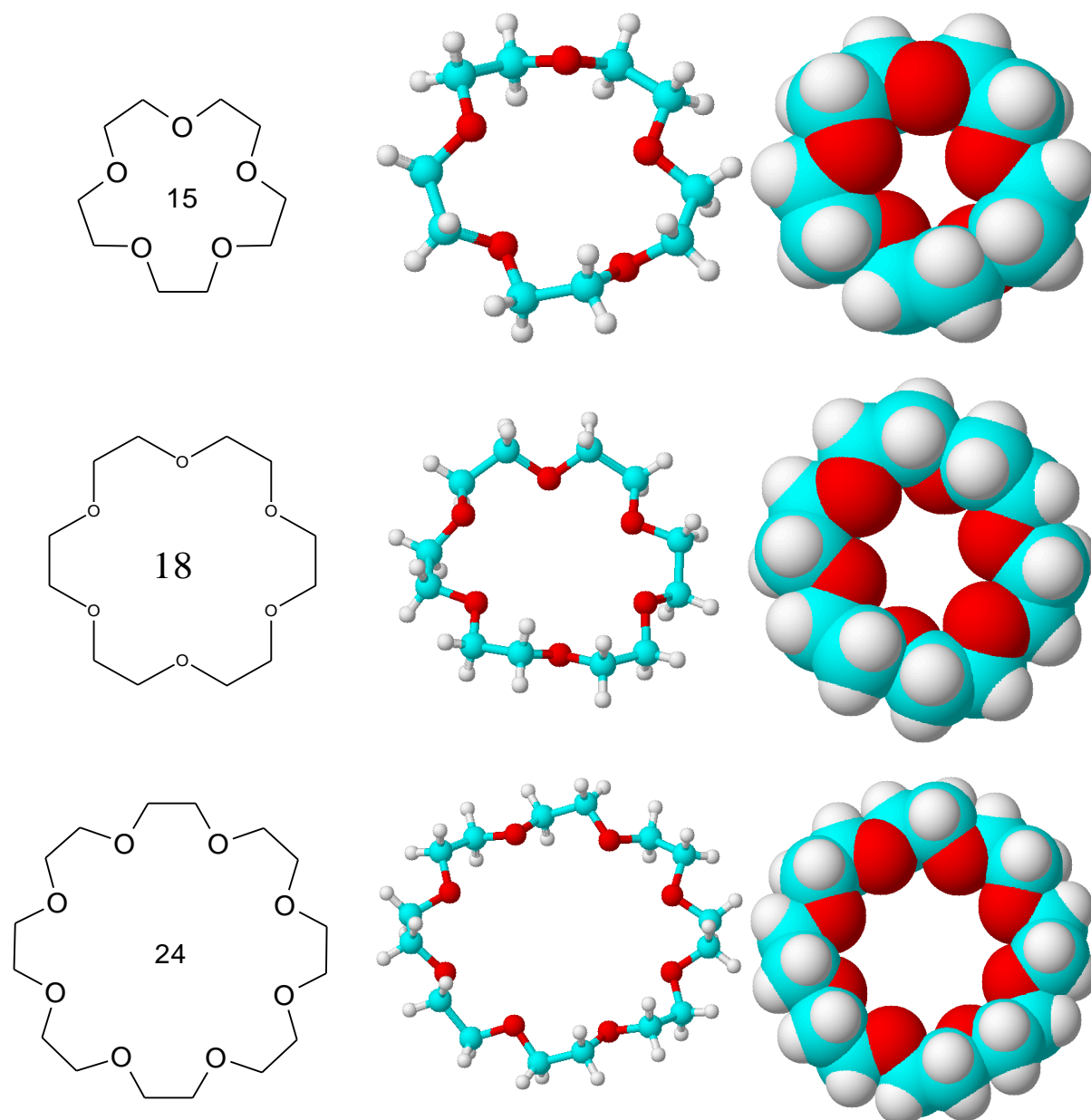
3.3.4. Applications importantes

■ Formation d'époxydes



■ Formation d'éther-couronne

■ Notons aussi au passage la formation des éthers cycliques, qui ne sont pas naturels, mais qui ont valu le prix Nobel de chimie à **J. Marie Lehn** en 1987, en compagnie de Petersen et Cram.

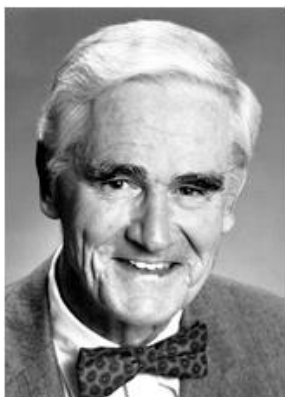




The Nobel Prize in Chemistry 1987

Donald J. Cram, Jean-Marie Lehn, Charles J. Pedersen

The Nobel Prize in Chemistry 1987	▼
Nobel Prize Award Ceremony	▼
Donald J. Cram	▼
Jean-Marie Lehn	▼
Charles J. Pedersen	▼



Donald J. Cram



Jean-Marie Lehn



Charles J. Pedersen

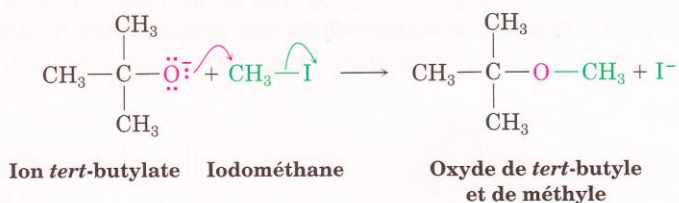
The Nobel Prize in Chemistry 1987 was awarded jointly to Donald J. Cram, Jean-Marie Lehn and Charles J. Pedersen "for their development and use of molecules with structure-specific interactions of high selectivity".



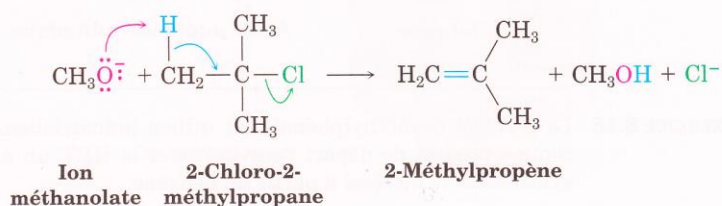
Problème : anion alcoolate = nucléophile mais aussi **base forte** : très souvent, il y a une réaction d'élimination compétitive !!!

Donc : intérêt de la synthèse de Williamson limité...

Réaction SN2



Réaction E2



II Activation électrophile des alcools

1) Passage de l'alcool à l'alcène

1.1. Activation in situ par protonation

1.1.1. Propriétés basiques des alcools

Les alcools possèdent également des propriétés basiques : ce sont les paires électroniques présentes sur l'atome d'oxygène qui rend les alcools basiques. Mais ce sont des bases très faibles et seuls des acides forts sont capables de protonner les alcools pour donner un ion alkyloxonium.

Le tableau ci-dessous montre que le pK_A des alcools dans le couple (ROH_2^+/ROH) sont négatifs : ils sont protonnés uniquement par les acides forts.

Couple ROH_2^+/ROH		$pK_A(\text{eau}, 25^\circ\text{C})$
H_3O^+	H_2O	0
$CH_3OH_2^+$	CH_3OH	-2,2
$CH_3CH_2OH_2^+$	CH_3CH_2OH	-2,4
$(CH_3)_2CHOH_2^+$	$(CH_3)_2CHOH$	-3,2
$(CH_3)_3COH_2^+$	$(CH_3)_3COH$	-3,8

L'eau est un acide faible, et par conséquent, l'ion hydroxyde est un mauvais groupe partant. Par conséquent :

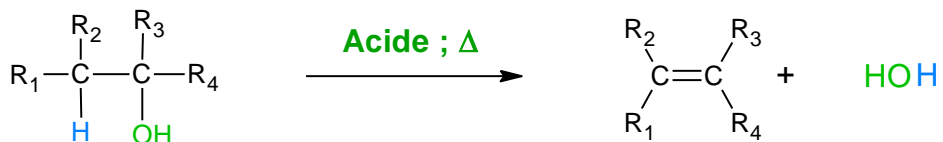
Afin que les alcools puissent donner lieu à des réactions de substitution et d'élimination, il faut tout d'abord que le groupe OH puisse être transformé en un bon groupe partant.

Envisageons le passage à l'alcène par la réaction d'élimination.

1.1.2. Déshydratation acido-catalysée des alcools

Perte d'une molécule d'eau d'un alcool = déshydratation de l'alcool : obtention de l'alcène.

- 1.1.2.1. Bilan général



- 1.1.2.2. Cas d'un **alcool tertiaire** ; mécanisme **E1**

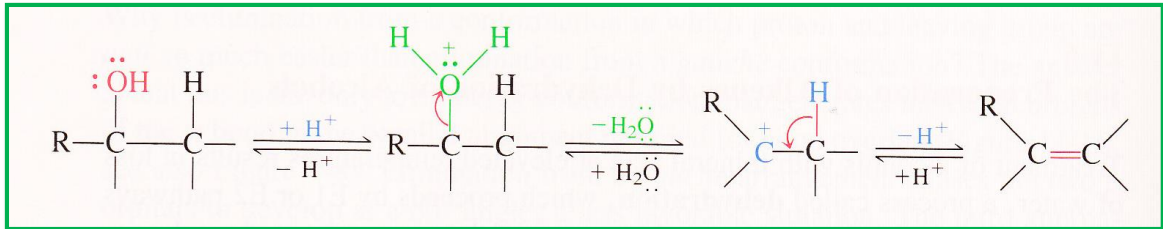
Le mécanisme comporte 3 étapes :

Le mécanisme étudié est ici le **mécanisme E1**, qui comporte trois étapes, la seconde, cinétiquement limitante, est monomoléculaire.

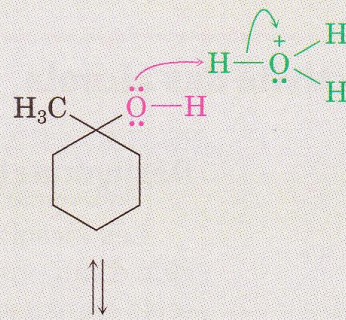
Exemple : déshydratation du 1-méthylcyclohexanol

Quel sera le bilan ?

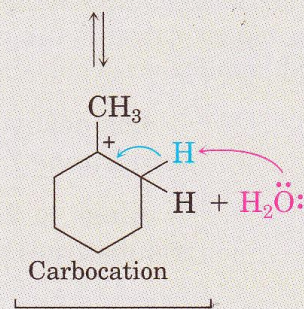
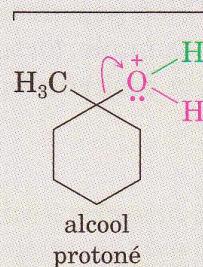
Quel est le mécanisme ?



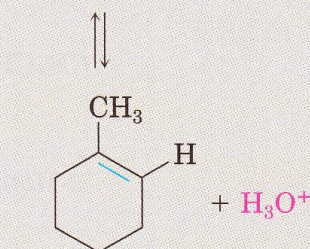
Deux électrons provenant d'une paire libre de l'atome d'oxygène se lient au proton H^+ , conduisant à un intermédiaire alcool protoné.



La liaison carbone-oxygène se rompt et les deux électrons issus de la liaison restent sur l'oxygène, conduisant à un intermédiaire carbocationique.



Deux électrons issus de la liaison carbone-hydrogène voisine conduit à une liaison π d'un alcène et le proton H^+ est éliminé.



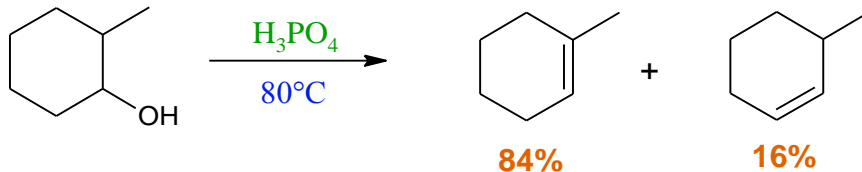
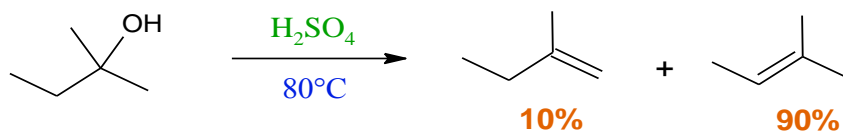
© John McMurry

La réaction de déshydratation d'un alcool tertiaire est effectuée en présence d'un acide fort, comme l'acide sulfurique H_2SO_4 , à chaud :

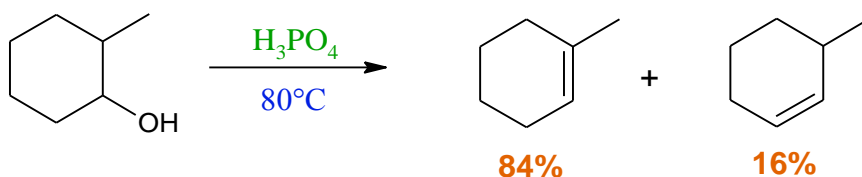
- **1.1.2.3. Régiosélectivité**

La réaction obéit à la règle de Zaitzev : on obtient majoritairement l'alcène le plus stable, qui est le plus souvent le plus substitué.

Exemple :



Exemple : déshydratation du 2-méthylcyclohexanol



- **1.1.2.4. Stéréosélectivité ou pas ?**

OUI, dans la mesure où il y a passage par un carbocation plan.

- **1.1.2.5. Cas des alcools primaires et secondaires : compétition SN/E**

Dans ce cas-là, la réaction d'élimination est souvent en compétition avec la formation d'étheroxydes par une réaction de substitution nucléophile.

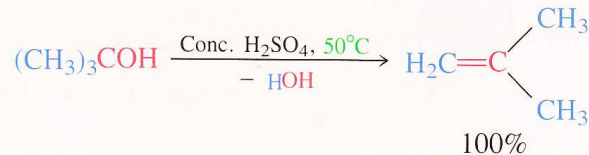
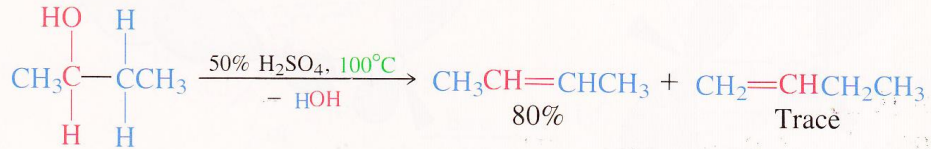
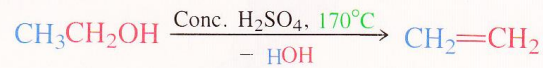
- **1.1.2.6. Exemples**

Les exemples rassemblés ci-dessous illustrent la facilité de la déshydratation des alcools en fonction de leur classe :

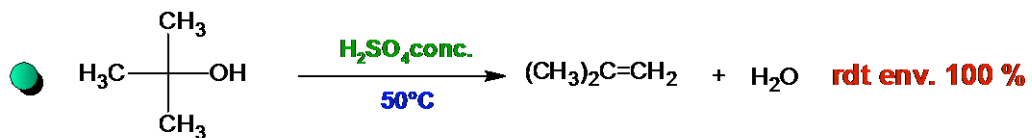
Les alcools tertiaires sont les plus faciles à déshydrater, les alcools primaires nécessitent une température plus élevée.

Ease of Dehydration of Alcohols (ROH)

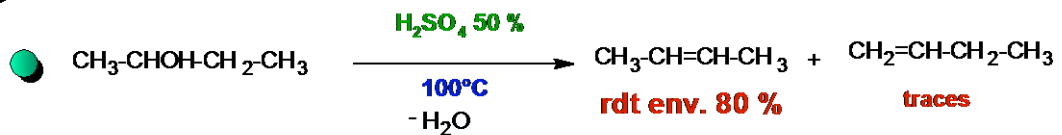
R = tertiary > secondary > primary



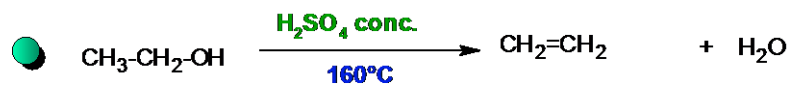
 **alcool tertiaire**facile



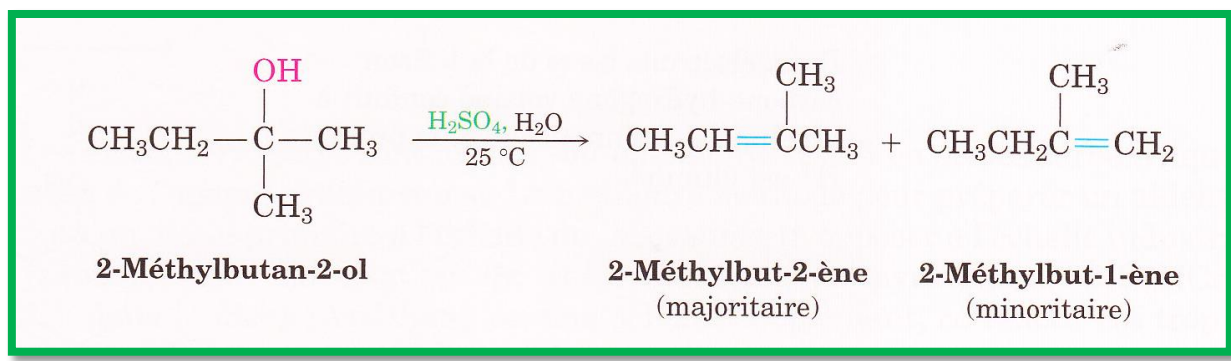
 **alcool secondaire**assez facile



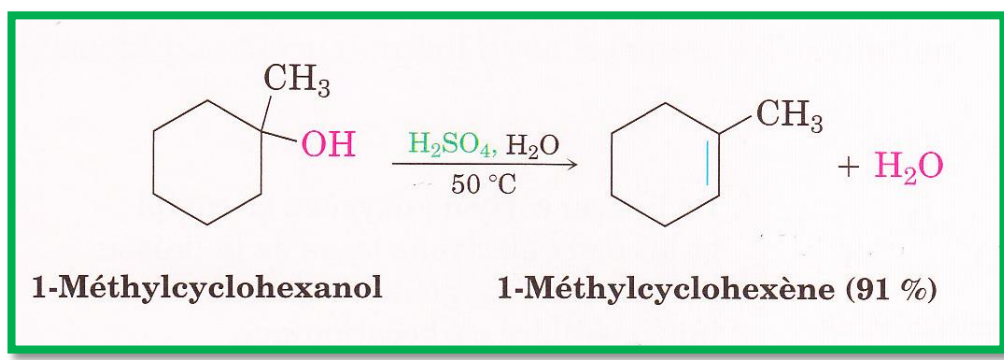
 **alcool primaire**difficile



Premier exemple :



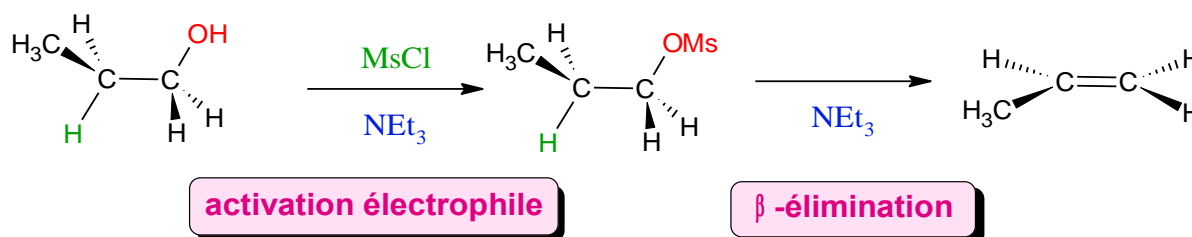
Second exemple :



1.2. Elimination par élimination basique à partir d'un mésylate

Le groupe OH est un mauvais groupe partant. Sa transformation par un acide sulfonique en fait un bon groupe partant susceptible de subir une **réaction E2**.

On peut par exemple transformer l'alcool en mésylate, lequel subit une réaction d'élimination :



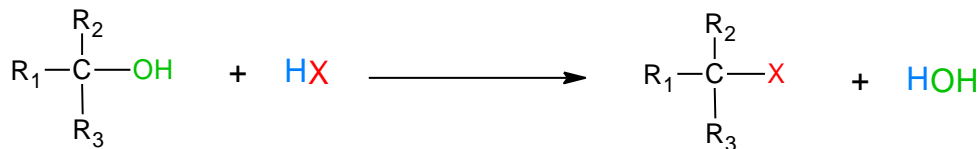
2) Conversion de l'alcool en monohalogénoalcane

2.1. Action d'une solution concentrée d'halogénure d'hydrogène

Traité par un hydracide HX, l'alcool conduit à un monohalogénoalcane.

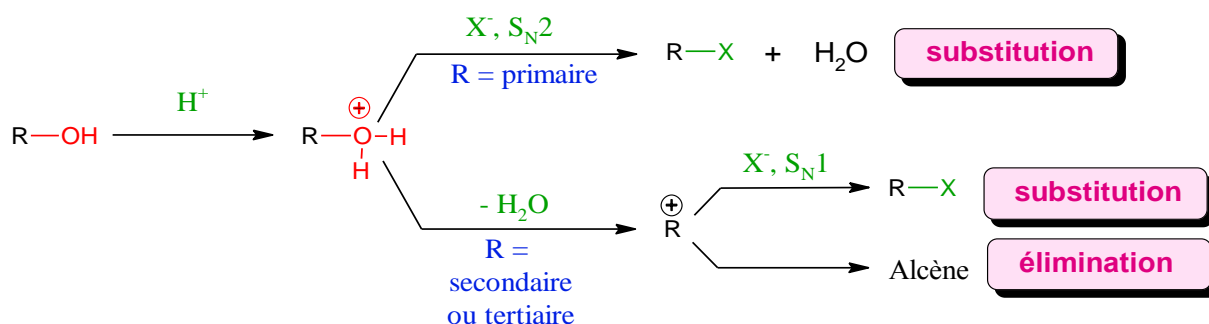
2.1.1. Cas des alcools primaires

Dans le cas des alcools primaires, la réaction est une S_N2 à partir de la formation de l'ion alkyloxonium, dans lequel H₂O est un bon groupe sortant :

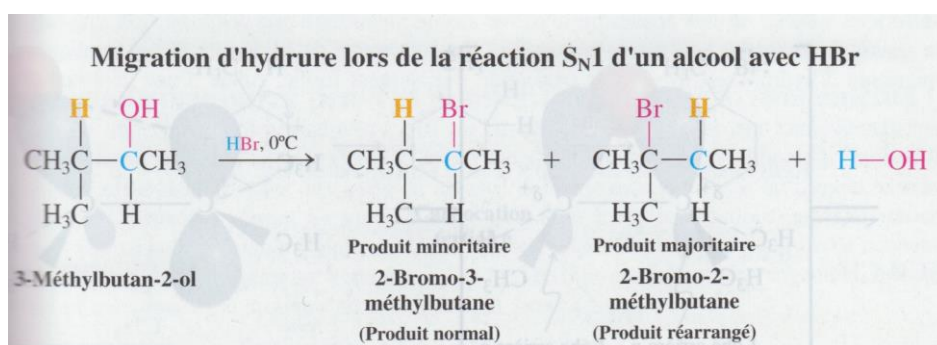


2.1.2. Alcools secondaires et tertiaires : trop de risques !

Si la réaction est possible avec les alcools secondaires et tertiaires, il y a passage par un carbocation car c'est la première étape du mécanisme S_N1 et du mécanisme E1.



Et ce carbocation peut évoluer, en se réarrangeant, ne conduisant donc ainsi pas au produit attendu.

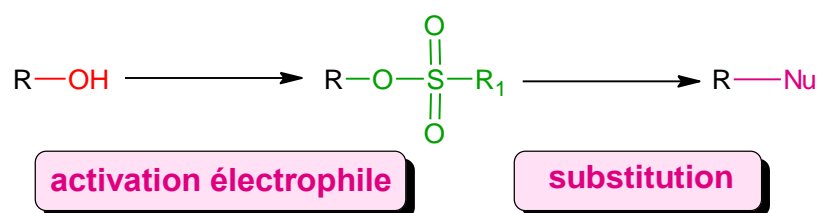


Conclusion : on préfère utiliser des réactifs inorganiques plutôt que les hydracides HX avec les alcools secondaires ou tertiaires afin d'éviter des réarrangements de carbocations.

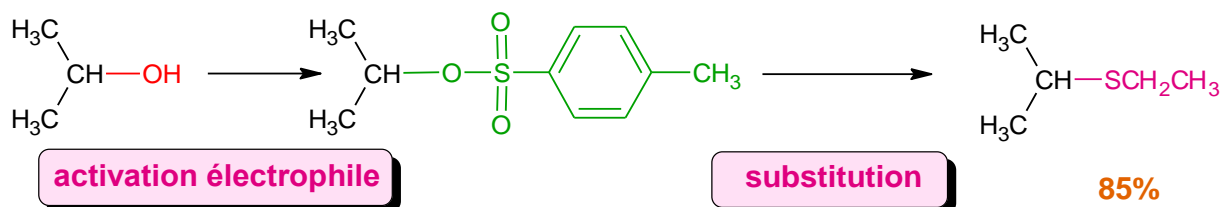
2.2. Substitution sur un tosylate ou mésylate

Les sulfonates d'alkyle sont des substrats importants pour les réactions de substitution sur les alcools. En effet, les sulfonates d'alkyle contiennent de très bons groupes partants, et ils sont faciles à préparer.

BILAN :

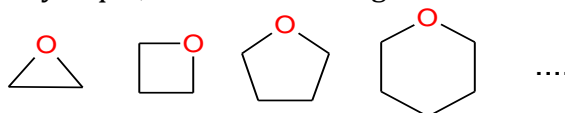


Une fois le sulfonate obtenu, suivant la classe de l'alcool, on observera le mécanisme S_N1 ou le mécanisme S_N2 .

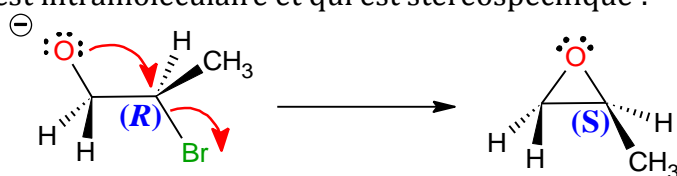


3) Formation d'époxydes

Un époxyde est un éther cyclique, dont la formule générale est la suivante :



Ils peuvent être obtenus à partir de dérivés monohalogénés, la réaction est une synthèse de Williamson qui est intramoléculaire et qui est stéréospécifique :



Des exemples ont déjà été donnés auparavant.

III Activation électrophile du groupe carbonyle

1) Acétalisation du groupe carbonyle

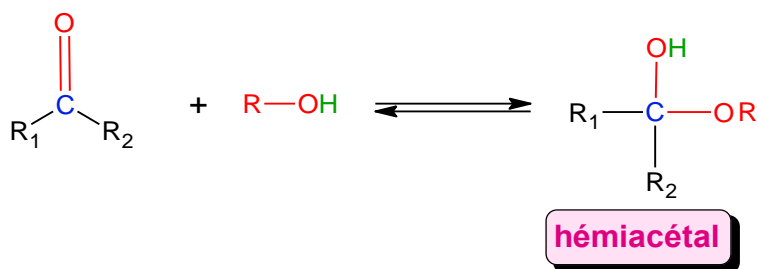
1.1. Bilan général

L'acétalisation est une réaction d'addition d'un alcool sur le groupe carbonyle des aldéhydes et cétones.

Les aldéhydes et les cétones donnent lieu à la formation réversible d'hémiacétals qui sont des intermédiaires conduisant à la formation d'acétals.

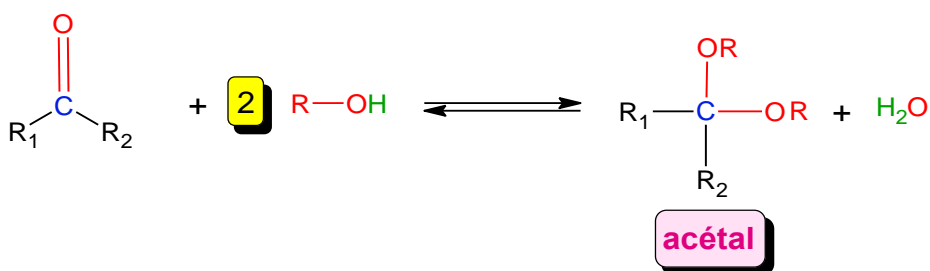
BILAN :

Formation de l'hémiacétal



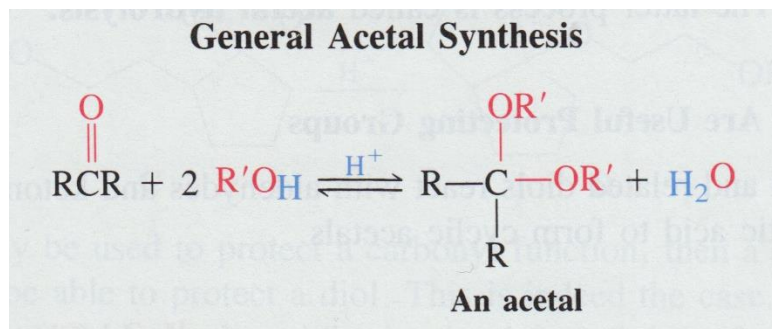
Formation de l'acétal

En présence d'un alcool, et sous catalyse acide, la réaction se poursuit et un groupe alkoxy RO prend la place du groupe hydroxyle de l'hémiacétal.



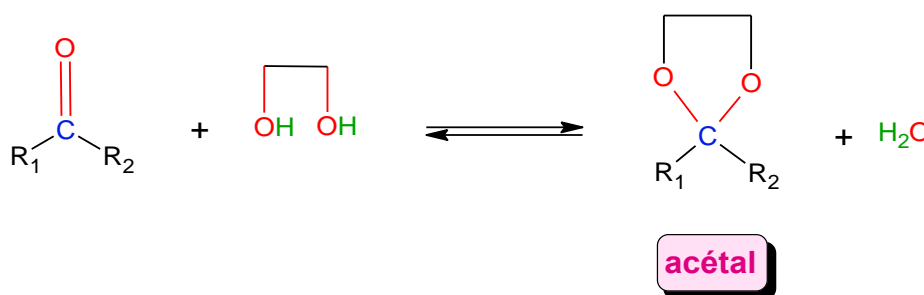
Finalemment :

Le groupe carbonyle disparaît, il est remplacé par deux groupes alkoxy et il y a formation d'une molécule d'eau.



Ces réactions d'addition sont régies par des équilibres qui sont en faveur des composés carbonylés.

Très souvent, on utilise un diol, comme l'éthane-1,2-diol, ou éthylèneglycol, et dans ce cas, le bilan est le suivant :



1.2. Mécanisme limite en milieu acide

La réaction de l'alcool sur l'atome de carbone électrophile du groupe carbonyle n'a lieu qu'après l'activation électrophile du groupe carbonyle.

On dit que cette activation permet l'exaltation de l'atome de carbone électrophile.

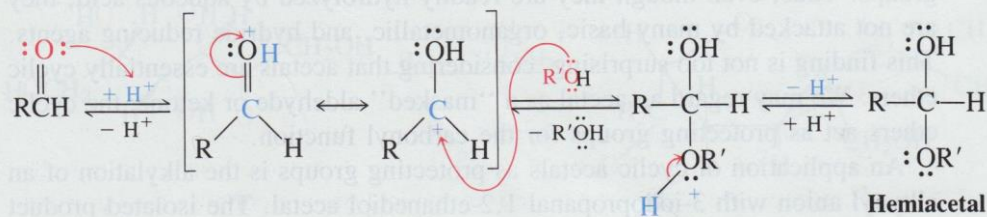
La réaction a lieu en milieu acide.

Les étapes sont renversables. Si on travaille avec un excès d'alcool, ou si on élimine l'eau au fur et à mesure, on déplace l'équilibre dans le sens de la formation de l'acétal.

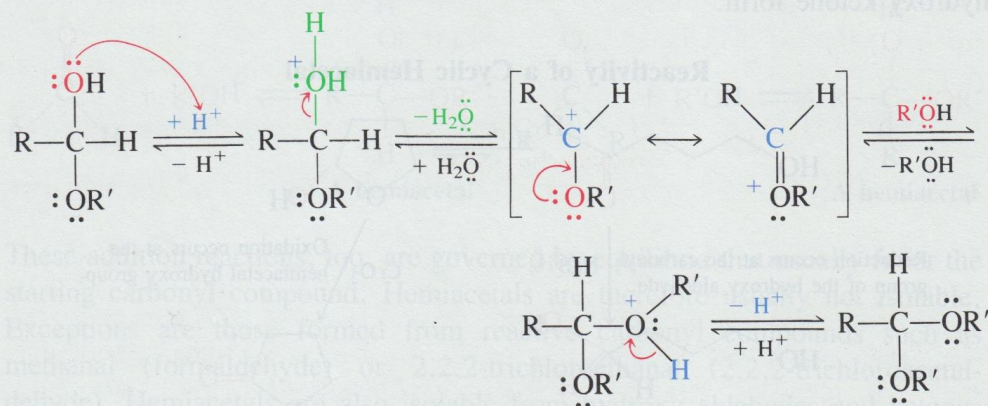
On peut isoler les acétals en neutralisant l'acide qui a permis leur formation : les acétals sont stables en milieu basique et neutre.

Mécanisme général : exemple de la propanone traitée par le méthanol en milieu acide

STEP 1: Hemiacetal generation

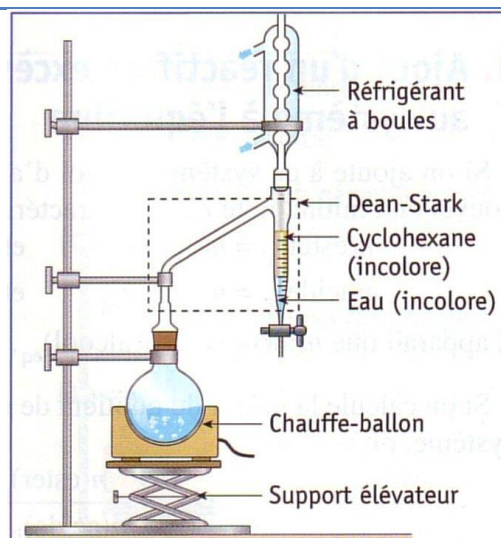


STEP 2: Acetal generation



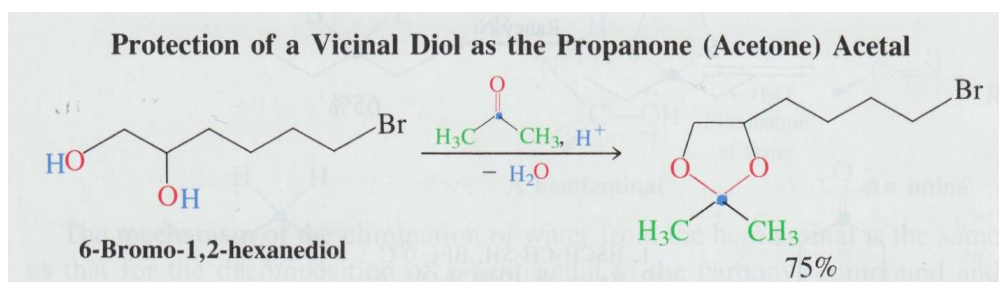
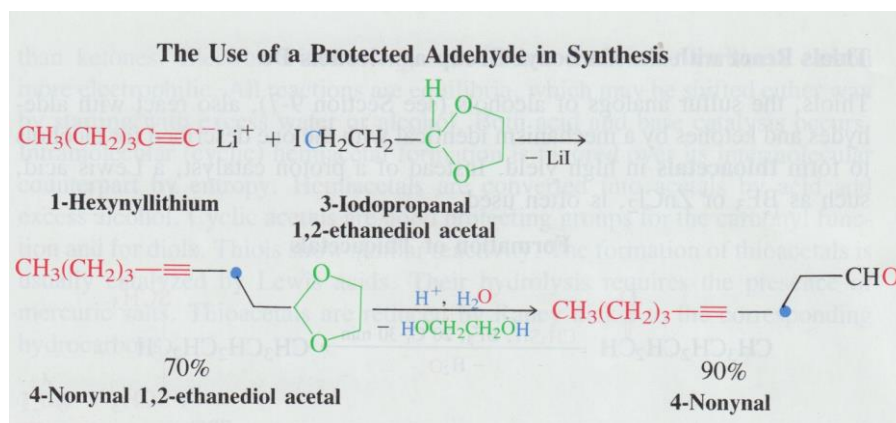
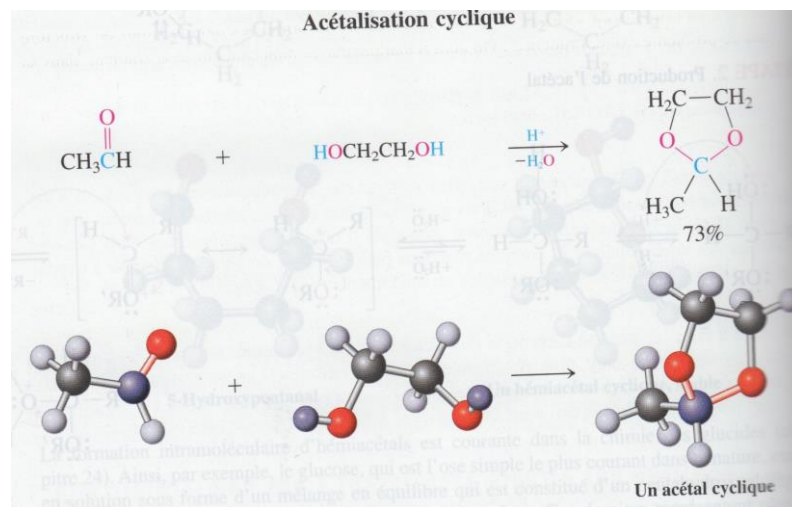
1.3. Exemple de protocole expérimental

Le dispositif expérimental met en jeu un montage qui s'appelle un **Dean-Stark** qui permet d'éliminer l'eau au fur et à mesure de sa formation, permettant ainsi le déplacement de l'équilibre en faveur de l'acétal.



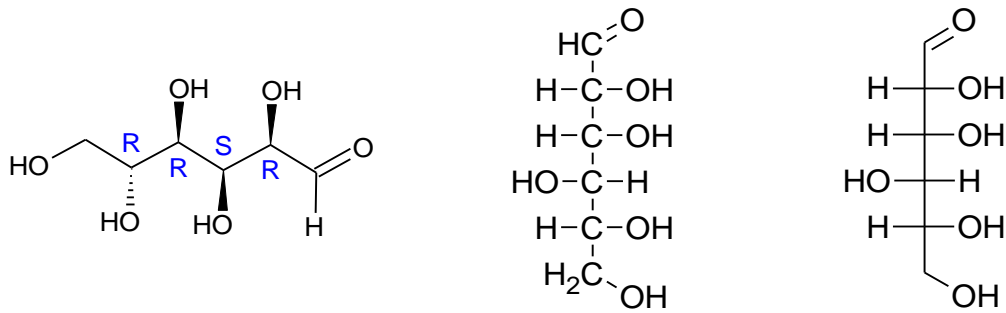
Les acétals sont mis à profit en tant que groupe protecteur.

1.4. Exemples

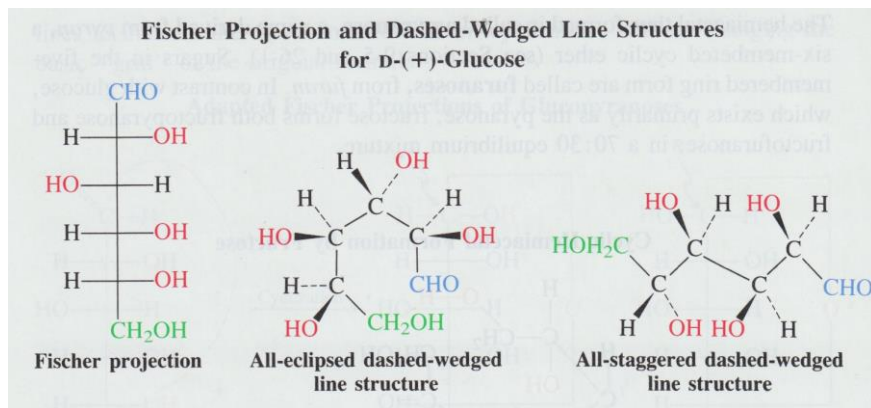


2) cas du glucose : hémiacétalisation du glucose

Le glucose est un sucre en C₆, dont le nom et la structure sont les suivantes :



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

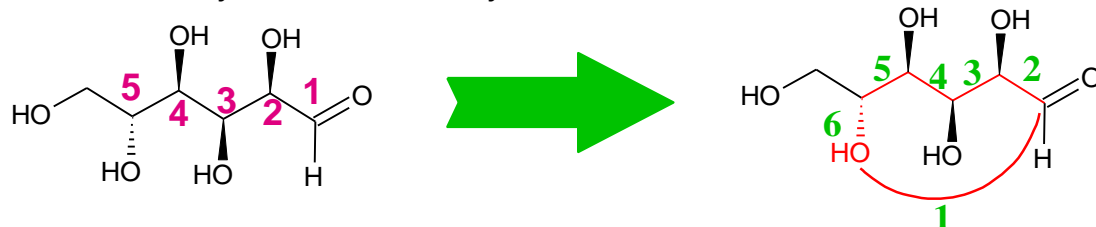


2.1. Bilan de l'hémiacétalisation du glucose : formation d'un hémiacétal cyclique

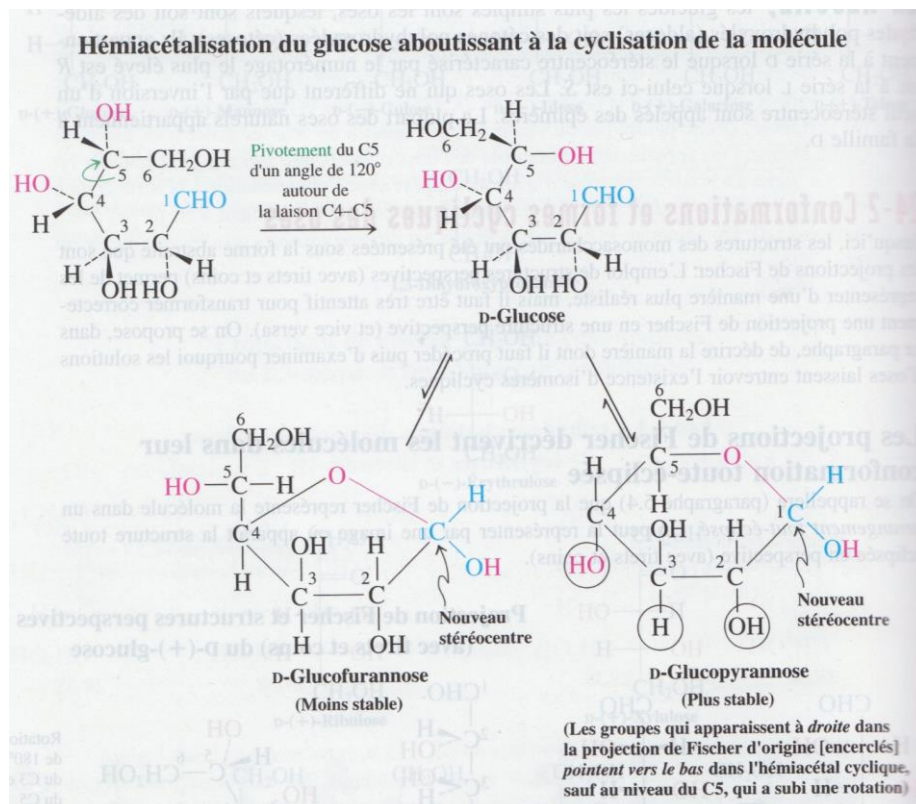
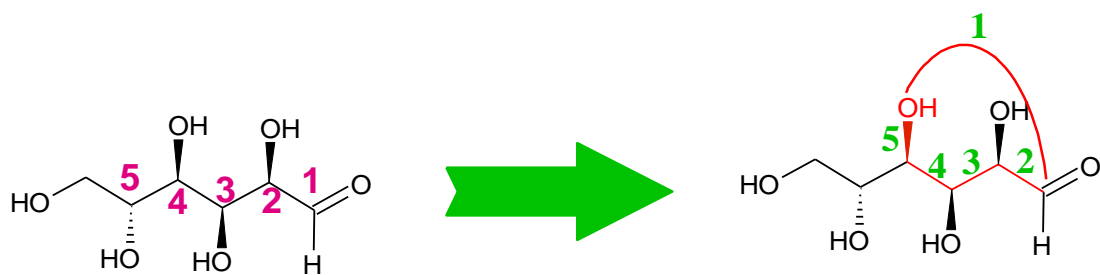
Le glucose possède à la fin une fonction cétone et des groupes hydroxyle : il peut donc former une hémiacétalisation intramoléculaire :

A priori, tous les groupes hydroxyle sont concernés mais les composés cycliques obtenus lors de la formation de cycle à 3 et 4 liaisons sont trop tendus, pas assez stables. On assiste donc principalement à une cyclisation formant un cycle à 6 liaisons, et aussi, moins table à un cycle en C5.

Formation du cycle à 6 sommets : cyclisation C1-C5 :



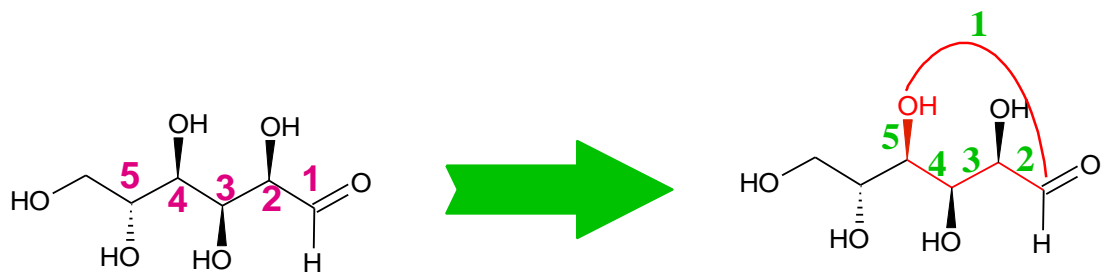
Formation du cycle à 6 sommets : cyclisation C1-C4 :



2.2. Stéréochimie des deux anomères

Notons que le groupe carbonyle est plan et par conséquent, lors de l'hémiacétalisation, l'atome de carbone du groupe carbonyle devient un nouveau stéréocentre, qui peut avoir la configuration R ou bien la configuration S.

Ainsi, l'hémiacétalisation du glucose fournit deux composés cycliques en C6 qui sont diastéréoisomères et qui diffèrent par la configuration absolue d'un seul atome de carbone : on dit que ces deux composés diastéréoisomères sont des anomères.



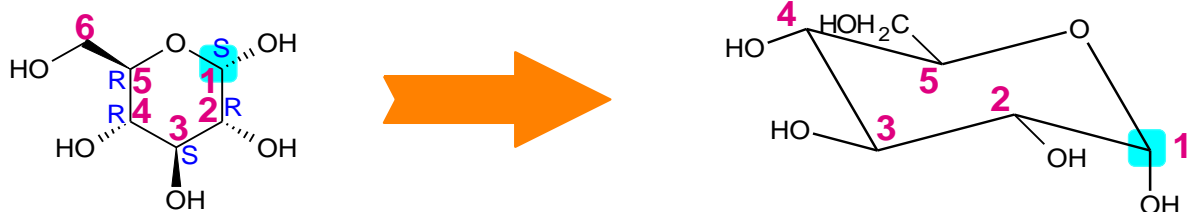
L'atome de carbone est appelé carbone anomérique.

Si la configuration du carbone anomérique est S, la forme cyclique est désignée par la lettre α .

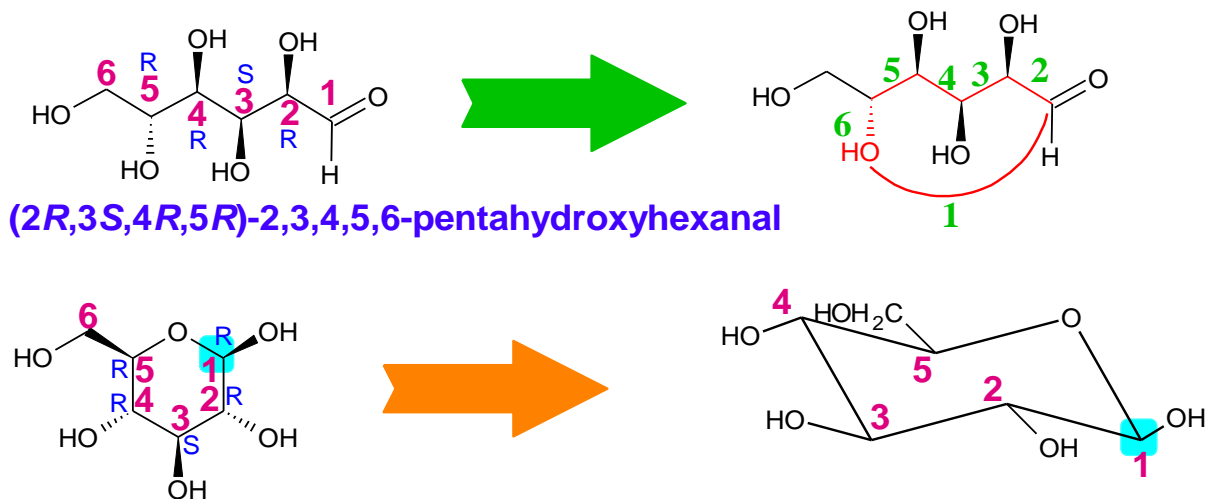
Si la configuration du carbone anomérique est R, la forme cyclique est désignée par la lettre β .

Ainsi, dans le cas du glucose, on obtient :

Formation de la forme α (carbone anomérique S)



Formation de la forme β (carbone anomérique S)

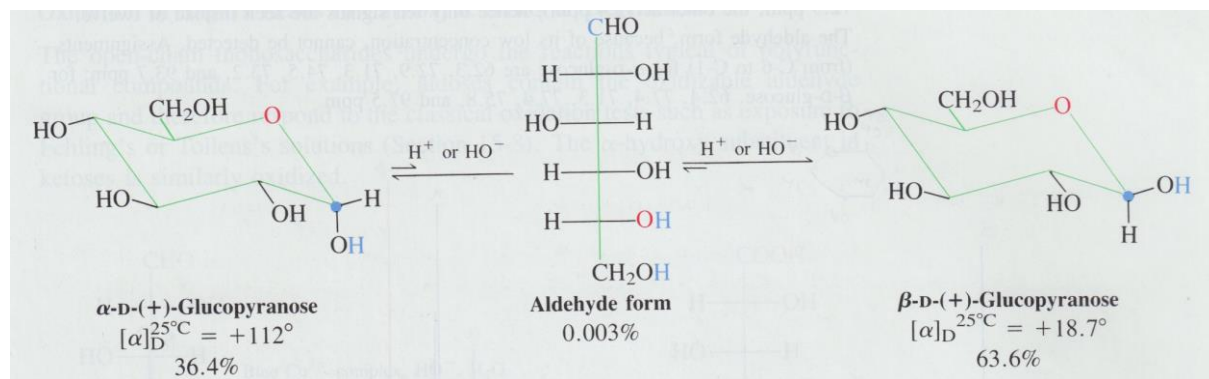


2.3. Mutarotation du glucose

D'après ce qui précède, c'est la forme β qui est la plus stable. C'est bien ce que l'on observe expérimentalement.

C'est une étude cinétique qui peut être réalisée par polarimétrie. On suit l'évolution du pouvoir rotatoire à l'aide d'un polarimètre de Laurent.

Résultats expérimentaux :



Adapted Fischer Projections of Glucopyranoses

