

Activation de la fonction alcool

Manon LECONTE - ENS de Lyon

Dernière mise à jour : 2 juillet 2020

Merci à Solène Legrand, Guillaume George et Joachim Galiana pour leur précieuse aide.

Mots-clés : activation nucléophile, activation de la nucléofugacité, ester sulfonique.

Niveau : L1

Pré-requis :

- Validité de la règle de l'octet (atomes hypervalents) [L1]
- Cinétique formelle (loi de vitesse, étape cinétiquement déterminante) [L1]
- Constante thermodynamique d'une réaction [L1]
- Formes mésomères [L1]
- Réactions acido-basiques (prévision des réactions spontanées par comparaison des pK_a) [L1]
- Réactions d'oxydoréduction (demi-équations, lien entre E° et K°) [L1]
- Réactions élémentaires en chimie organique (addition, élimination, substitutions nucléophiles) [L1]
- Nucléophilie, électrophilie [L1]
- Réactivité des alcools (réactions acido-basiques, substitutions nucléophiles, β -éliminations) [L1]

Bibliographie :

- Fosset, *Chimie tout-en-un PCSI* [Niveau : *]
- Drouin, *Introduction à la chimie organique* [Niveau : **]

Plan proposé

I - Activation nucléophile	2
A/ Comparaison de la nucléophilie d'un alcool et d'un alcoolate	2
B/ Formation des alcoolates en synthèse	2
II - Activation de la nucléofugacité d'un alcool	3
A/ Utilisation de meilleurs groupements partants	3
B/ Les esters sulfoniques	3

Introduction pédagogique

Ce cours suit le cours sur la réactivité des alcools. Maintenant que les élèves sont familiers des substitutions nucléophiles, on peut chercher à exalter leur réactivité, soit en tant que nucléophiles, soit en temps que nucléofuges.

Difficultés :

- on se place systématiquement sous contrôle cinétique. Il faut donc toujours raisonner sur la stabilité relative des états de transition ;
- mécanisme de la formation d'esters sulfoniques (catalyse nucléophile et addition-élimination).

Exemples de TD : proposer des exemples d'activation de la fonction alcool dans le cadre d'une synthèse organique.

Introduction

Le mécanisme de substitution nucléophile dépend de plusieurs facteurs dont la force du nucléophile et la nucléofugacité du groupe partant. Si l'on cherche à obtenir un mécanisme d'ordre deux, il faut privilégier un bon nucléophile et un groupe partant moyen.

Cependant, les alcools constituent de mauvais nucléophiles. Si on considère la substitution nucléophile d'ordre 2 de l'iodométhane par différents nucléophiles, les alcools se situent en bas de l'échelle.

Réactivité du nucléophile	Nucléophile	$\frac{k(\text{nucléophile})}{k(\text{méthanol})}$
Très bons	I^- , HS^- , RS^-	$> 10^5$
Bons	Br^- , HO^- , RO^- , NC^- , N_3^-	10^4
Assez bons	Cl^- , NH_3	10^3
Médiocres	F^- , RCOO^-	$10^1 - 10^2$
Faibles	H_2O , ROH	1
Très faibles	RCOOH	10^{-2}

Tableau 1 – Constantes de vitesse de la substitution nucléophile d'ordre 2 sur l'iodométhane à 25 °C dans le méthanol pour différents nucléophiles par rapport à celle pour le méthanol (**Source** : Fosset (p. 577)).

Dans ce cours, on va voir comment augmenter la vitesse de la réaction de substitution nucléophile lorsqu'un alcool est impliqué (en tant que nucléophile ou en tant que nucléofuge) par une stratégie de synthèse appelée l'**activation de fonction**.

Définition – Activation de fonction : conversion d'une fonction chimique peu réactive en une autre fonction chimique proche mais plus réactive.

Objectifs – Comprendre l'intérêt de l'activation de fonctions en chimie organique.

I - Activation nucléophile

On parle d'**activation nucléophile** lorsque l'on cherche à rendre un réactif plus nucléophile.

A/ Comparaison de la nucléophilie d'un alcool et d'un alcoolate

Dans le tableau 1, on peut voir que les alcoolates (RO^-) sont 10 000 fois plus nucléophiles que les alcools. Cela est dû au fait que le nuage électronique autour de l'oxygène est davantage étendu pour l'alcoolate que pour l'alcool car la charge négative est totale sur l'alcoolate et partielle sur l'alcool (interaction électrostatique plus grande). Il est ainsi plus apte à engager des liaisons avec un carbone électrophile.

Si on utilise une telle activation de la fonction alcool, on considère désormais un mécanisme en deux étapes :

1. formation de l'alcoolate (généralement très rapide) ;
2. substitution nucléophile de l'alcoolate sur le carbone électrophile (étape cinétiquement déterminante).

Exemple – La réaction de Williamson (Drouin, réaction 5 (p. 396)).

B/ Formation des alcoolates en synthèse

On peut utiliser deux voies de synthèse des alcoolates :

- par **réaction acido-basique** : la pK_a du couple alcool-alcoolate est situé entre 16 et 18. On peut donc utiliser des bases fortes comme NaH (pK_a du couple H_2/H^- égal à 35) ou des amidures (pK_a du couple $NH(iPr)_2/N(iPr_2)^-$ égal à 36) en milieu anhydre (pK_a du couple H_2O/OH^- égal à 14).
- par **réaction d'oxydoréduction** : on utilise le couple oxydant-réducteur Na^+/Na pour réduire le proton porté par l'alcool en dihydrogène.

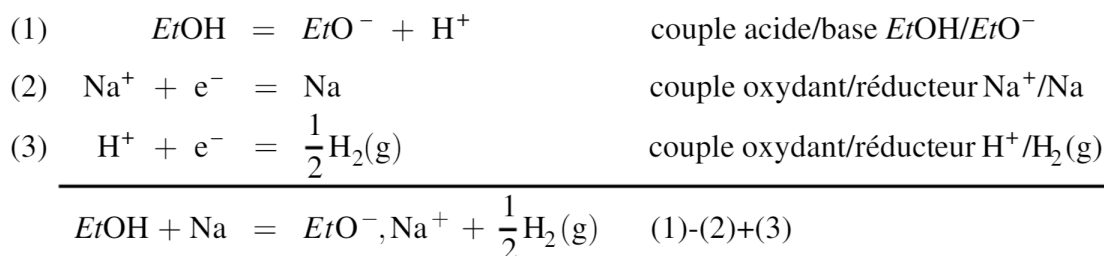


Figure 1 – Demi-équations acido-basique et d'oxydoréduction permettant la formation d'un alcoolate (**Source** : Fosset (p. 1 087)).

Si la première étape n'est pas spontanée ($K_a = 10^{-16} \ll 1$), la réaction d'oxydoréduction est quantitative et permet de justifier l'utilisation de cette voie de

synthèse : $E^\circ(\text{Na}^+/\text{Na}) = -2,71 \text{ V/ESH}$, $E^\circ(\text{H}^+/\text{H}_2) = 0,00 \text{ V/ESH}$ donc $K_{redox}^\circ = 7 \times 10^{45} \gg 1$. La réaction globale a donc pour constante thermodynamique $K^\circ = \frac{K_{redox}^\circ}{K_a} = 7 \times 10^{29} \gg 1$.

II - Activation de la nucléofugacité d'un alcool

On s'intéresse désormais à une substitution nucléophile ou à une β -élimination pour laquelle l'alcool est le groupe partant.

A/ Utilisation de meilleurs groupements partants

La stratégie ici est de remplacer le groupement fonctionnel hydroxyle par un autre qui serait un meilleur groupement partant. Le caractère bon ou mauvais d'un groupe partant est lié à la force de la liaison entre le carbone électrophile et celui-ci. Une liaison est d'autant plus faible qu'elle est polarisable. On peut classer les groupes partants comme ceci : $\text{OTs}^- > \text{OMs}^- > \text{I}^- > \text{Br}^- \simeq \text{H}_2\text{O} > \text{Cl}^- \simeq \text{OH}^-$.

Ainsi, une première stratégie peut être de protoner l'alcool à l'aide d'acide sulfurique ou d'acide phosphorique.

Une autre stratégie peut être de substituer le groupement hydroxyle par un halogène, *via* une réaction que l'on n'étudiera pas.

Enfin, la dernière stratégie est détailler dans le paragraphe suivant.

B/ Les esters sulfoniques

Les esters sulfoniques sont des composés possédant un groupement $\text{R}^1\text{-O-SO}_2\text{-R}^2$:



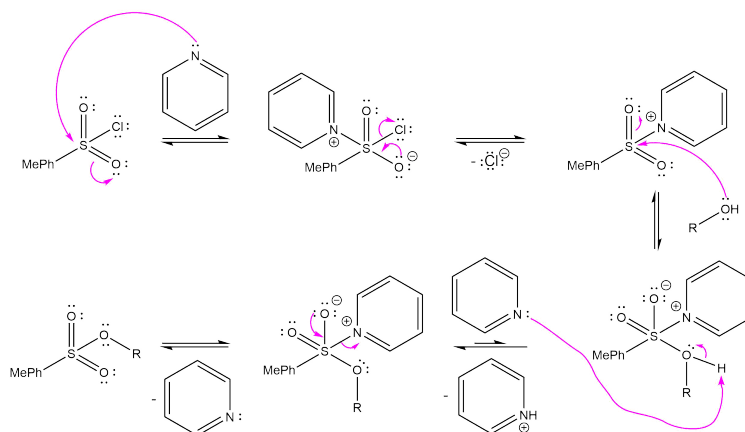
Figure 2 – Exemples d'esters sulfoniques (Drouin (p. 402)).

On remarque que le soufre est hypervalent car il est situé dans la troisième période du tableau périodique.

Il s'agit de groupements très polarisables car les doublets électroniques sont peu localisés : il présente de nombreuses formes mésomères.

| Exemple – Drouin (p. 401-402).

Le mécanisme de la formation d'un alcool par un acide sulfonique est assez compliqué, mais il peut être compris avec les connaissances de L1.



Ici, la pyridine joue le rôle de base, de solvant, mais aussi de **catalyseur nucléophile** : il s'agit d'un meilleur nucléophile que l'alcool, donc elle s'additionne en premier sur le soufre (groupement électrophile). Il s'agit d'un autre type d'activation, le soufre étant rendu encore plus électrophile lorsqu'il est lié à la pyridine.

Le mécanisme est constitué d'additions-éliminations et non de substitutions nucléophiles car la double liaison S=O peut se rabattre sur l'oxygène, et ce de manière renversible.

Conclusion

Dans ce cours, on a vu comment activer la fonction alcool, en tant que nucléophile ou en tant que nucléofuge. Dans le premier cas, on cherche à transformer l'alcool en alcoolate, qui est plus polarisable donc meilleur nucléophile. Dans le second cas, on peut former un ion oxonium ou un ester sulfonique, deux meilleurs groupes partants car également très polarisables.

Si dans ce cours on a cherché à exalter la réactivité des alcools, on peut également chercher à la masquer, pour ne pas obtenir des réactions parasites en synthèse. C'est ce qu'on appelle la **protection de fonctions**.