

LC9 : Activation de fonctions

Leçon présentée par Naia

Elements imposés possibles : Esters sulfoniques, activation nucléophile, activation de la nucléofugacité

Niveau : L1, milieu d'année car prérequis de L1

Prérequis :

- Notion de nucléophile, électrophile, nucléofuge
- Substitution nucléophile (L1)
- Eliminations (L1)
- Savoir faire un mécanisme (Secondaire)
- Cinétique : vitesse de réaction, cinétique SN1-SN2, catalyseur

Difficultés :

- Remobiliser les connaissances sur les SN, cinétique pour la compréhension de l'enjeu de l'activation de fonction.
- Différence nucléophilie et basicité : argument thermodynamique vs cinétique
- Mécanisme d'addition élimination sur les esters sulfoniques : dépasse l'octet

Séquence pédagogique

- TD Synthèses avec différents niveaux de difficultés
- TP Tosylation du citronellol, etherification catalysée par la zéolithe

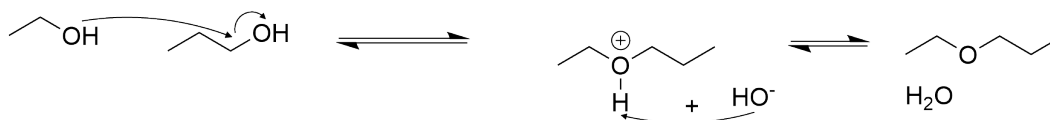
Pas d'évaluation spécifique mais sur toute la séquence de chimie orga après avoir vu les protections de fonction et l'activation des carbonyles.

Parti pris de ne s'intéresser qu'aux fonctions alcools, activation de carbonyle au cours suivant.

Introduction

Enjeu de synthétiser des molécules à partir de réactifs : comment optimiser les réactions cinétiques, thermodynamiques. Ici, synthétique.

Objectif : synthétiser le (-)-fumagillol (Kürti p485)



Problème, trop lent, donc objectifs :

1. Comprendre l'enjeu de l'activation de fonction
2. Savoir activer la nucléophilie et la nucléofugacité de l'alcool

1 Réactivité de l'alcool

Site électrophile sur le carbone et nucléophile sur l'oxygène

L'alcool joue le rôle du nucléophile (figure 1)

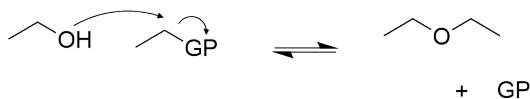


Figure 1: Rôle nucléophile de l'alcool

Comparons les nucléophilies de différents groupes : Fosset p578

Caractère nucléophile de l'oxygène de l'alcool :

Pas chargé, peu polarisable

Donc **l'alcool est un mauvais nucléophile**

Comparaison de constantes de vitesses avec différents nucléophiles, alcoolates sont plus nucléophile

L'alcool joue le rôle de groupement partant (figure 2)

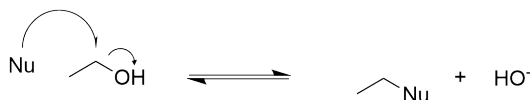


Figure 2: Rôle électrophile de l'alcool

2 Activation de l'électrophilie du carbone

2.1 Utilisation de meilleurs groupements partants

Comparaison de différents nucléophuges (Vollhardt p225, ICO p402)

Plus la liaison est polarisée, plus la liaison est faible donc nucléofugacité exalté donc vitesse de réaction plus élevée.

Plus le GP est stable une fois qu'il est parti, plus la réaction est favorisée.

Une première stratégie peut alors être de protonner l'alcool en milieu acide sulfurique ou phosphorique.

I^- a un nuage électronique plus gros donc liaison plus polarisée et le Tosyle est en plus très stable en solution

2.2 Utilisation d'esters sulfoniques

Forme générale, et Triflate, mésylate, tosylate (ICO p402).

Grande stabilité du groupement partant : formes mésomères

La cinétique de substitution nucléophile incluant un ester sulfonique est élevée.

2.3 Préparation des esters sulfoniques

On prépare les esters sulfoniques en présence de pyridine pour catalyser la réaction et piéger le chlorure via le sel précipité chlorure de pyridinium (Fosset p1082, ICO p401)

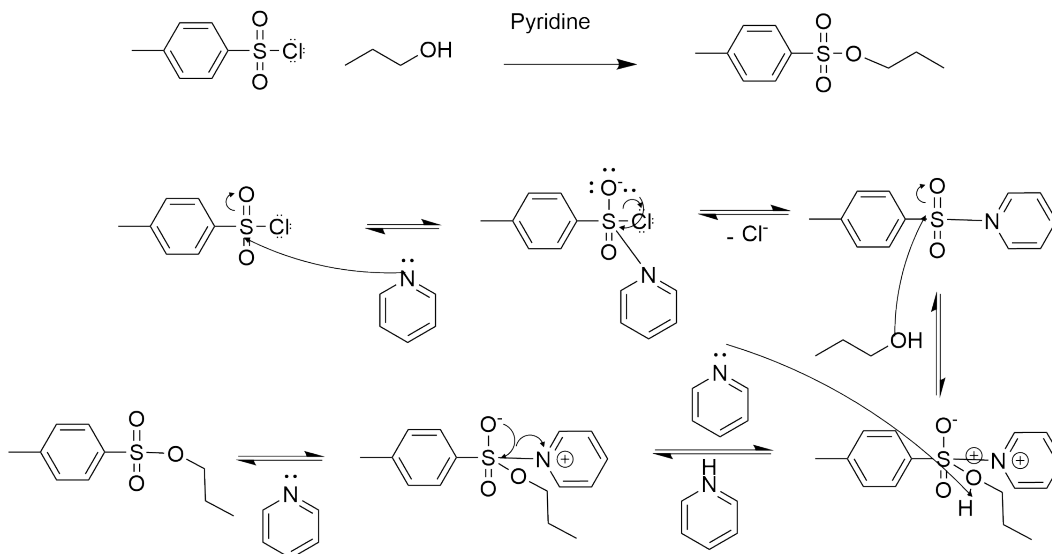


Figure 3: Préparation d'un ester sulfonique

3 Activation de la nucléophilie de l'alcool

Alcoolate tjrs plus nucléophile que alcool car charge totale et non partielle : on déprotonne

Déprotonation de l'alcool : $pK_a(\text{alcool}/\text{alcoolate}) = 18$ $pK_a(\text{H}_2/\text{H}^-) = 35$

Fosset p1073

Donc on peut le faire réagir sur l'éthanol rendu nucléophile

Conclusion

Ici, on comprend l'enjeu de l'activation pour augmenter la cinétique. Cependant, il arrive de vouloir masquer la réactivité des alcools, on procède alors à des **protections**.

Questions

- Pourquoi la réaction de l'alcoolate sur le tosylate serait une S_N2 ? Alcool primaire donc pas de stabilisation du carbocation. Dans le DMF, aprotique et polaire donc dissociant donc on active la nucléophilie donc énergie d'activation plus basse donc plus rapide.
- pourquoi le DMF est activant ? Sépare les charges. Est-ce qu'il solvate bien les anions ?
- en TD, synthèses de niveaux différents ? Synthèses sur l'activation et sur la protection, synthèse à trou pour les conditions ou le produit formé. Difficulté ++ serait un chemin de synthèse à trou.
- Tosylation du citronellol, réaction après ou juste tosylation ? Tosylation puis S_N et comparer avec la même substitution sans activation
- Source du TP ? Martinand-Lurin
- Premier mécanisme avec le propanol et l'éthanol mais est-ce que le mécanisme existe ? Il ne se passe rien physiquement. Donc peut-on écrire un mécanisme ? Description microscopique de la transformation observée or, ici, pas de transformation donc pas possible d'écrire un mécanisme.
- Objectifs dans la partie pédagogique.
- Nuc et élec seules réactivité des alcools ? Acidité, basicité : proton est un acide de Brønsted, doublets de l'alcool bases de Lewis et Brønsted, oxydable. Attention, nucléophilie

- Pourquoi si on est peu chargé ou pas polarisables on est des faibles nuc ? Contrôle cinétique orbitaire, électrostatique et stérique. Alcool chargé sous contrôle électrostatique. Polarisabilité sous contrôle orbitaire. Avec la HO du nuc la plus haute possible pour avoir un recouvrement max ?
- ces contrôles sont-ils opposés ? Souvent un qui prédomine sur l'autre. Ce qui compte c'est l'interaction globale
- Constantes de vitesses comparées dans quelles réactions ? Différents nuc sur le iodométhane. Pourquoi prendre en comparaison avec le iodométhane ? On se met dans des conditions de SN2 car là le nuc entre en compte dans l'étape cinétiquement déterminante et ici, alcool primaire donc SN2. Alcool tertiaire aurait des rapports moins flagrants. L'iode est l'halogène le meilleur GP donc pas de problème au niveau de la nucléofugacité. Et si l'élec n'était pas carboné ? Du moment que la substitution est une SN2, pas gênant.
- Caractère groupement partant, stabilisation, pourquoi plus il est stable, meilleur il est ? Si on a un GP non stabilisé, formation non spontanée pb : caractère thermodynamique or, la réaction est sous contrôle thermo. Donc dans le raisonnement, on doit ajouter que l'énergie d'activation est plus basse quand les produits sont plus bas car postulat de Hammond ?????
- On compare les dérivés du propanol, pourquoi doubles flèches ? Une étape du mécanisme réactionnel donc k_i constantes dans le sens direct.
- Plus la liaison est polarisée, plus elle est faible ? Quel critère regarder ? moment dipolaire et électronégativité. Entre C-Cl et C-I, le quel est le plus polarisé ? Différence de χ donne C-Cl plus polarisé mais l'iode possède une plus grosse polarisabilité donc le nuage élec peut mieux se délocaliser donc deux éléments à prendre en compte. Ex : C-F très élec mais on ne fait pas de SN dessus car pas que la polarité de la liaison à prendre en compte. Donc on raisonne sur la polarisabilité de la liaison donc plus on descend, plus elle est grande.
- Stabilité des esters sulfonique, pourquoi tjrs Ts ?
- Mécanisme de préparation de l'ester inclu dans la leçon ? La pyridine active la fonction ester
- Coproduits dans l'équation ?
- Focaliser sur l'alcool ?

Retour : bon choix de se concentrer sur les alcools pour faire nuc et élec et assez riche pour aller

Ecrire un mécanisme que pour une **transformation réelle** Attention au vocabulaire, activer la nucléofugacité de l'alcool faux car c'est OH- qui part donc on active l'électrophilie du carbone. Contrôle cin donc activation fait ref à la cinétique. Accélérer » cinétique plus grande. Toujours comparer les valeurs, pas d'absolu. Raisonnements propres. Vocabulaire : confusion entre liaison polarisée et polarisable. Le concept de nucléofugacité recoupe la polarisabilité, l'énergie de la liaison et l'influence du groupement partant (en fonction des mécanismes, dans le complexe activé on a rupture de C-GP) donc plus le GP stabilise la charge -, plus la liaison est cassable donc plus le complexe activé est stable donc E_a plus bas.

Mettre un exemple avec un vrai GP et Nu dans les mécanismes car on fait des trucs qui n'arrivent pas : OH- très mauvais GP.

Notations plutôt bien, mécanismes propres, choix des notations, ne pas faire k_1 mais k_I , k_{Cl} ... Bilans ajustés pour que ce soit stoechiométrique.