

Chimie organique
(tronc commun)

Chapitre 5

Réactions de substitution nucléophile (1^{ère} partie)

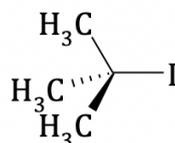
I - Propriétés principales des halogénoalcanes, alcools et éthers

I.1 Classe et nomenclature

Classe et nomenclature introduits sur document 26

La classe d'un monohalogénoalcane est définie de la manière suivante :

- si le carbone portant l'halogène est lié à trois autres carbones, on le qualifie de tertiaire :

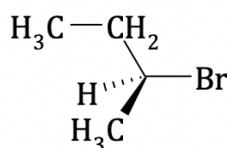


2-iodo-2-méthylpropane

ou

iodure de tertiobutyle

- s'il y a deux carbones, il est dit secondaire :

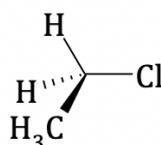


(S)-2-bromobutane

ou

bromure de (S)-*sec*-butyle

- avec un seul carbone (bout de chaîne), il est primaire :



chloroéthane

ou

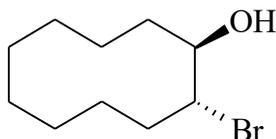
chlorure d'éthyle

- enfin, les composés $\text{CH}_3 - \text{X}$ sont dits sans classe.

Alcools : portent le groupe hydroxyle OH

Définition de la classe identique à celle des halogénoalcanes.

Nomenclature = suffixe ol

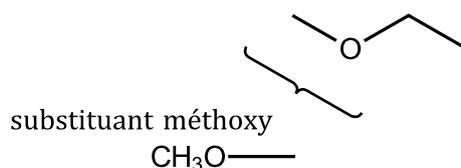


Nommer cette molécule :

Éthers-oxydes ROR' (plus couramment, « éthers »)

RO = substituant alkoxy de la chaîne principale R'

Exemple **méthoxyéthane** ou **éther d'éthyle et de méthyle**

**1.2 Origines et utilisations**

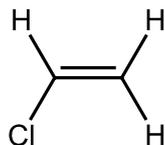
- Il faut tout d'abord savoir que les halogénoalcanes sont des composés **rare**s à **l'état naturel**. Ils sont parfois synthétisés par certaines bactéries, comme CH_3Cl dans les fonds marins, mais cela reste anecdotique. Ce sont en général plutôt des composés toxiques pour les organismes vivants et **souvent cancérigènes**.

D'un point de vue environnemental, beaucoup d'entre eux sont suspectés d'intervenir dans la destruction de la couche d'ozone.

Ils ont en revanche un **très grand intérêt industriel**.

Les **dérivés chlorés** sont les plus répandus.

L'un des plus gros tonnages est celui du chlorure de vinyle (chloroéthène), car il s'agit du monomère permettant la synthèse du polychlorure de vinyle (**PVC**).



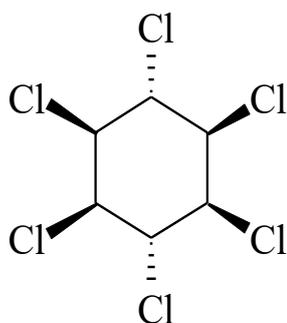
Le chlorure de vinyle

Les dérivés chlorés sont également utilisés comme **solvants** (les trois principaux : dichlorométhane, chloroforme, tétrachlorure de carbone, trois liquides, les deux

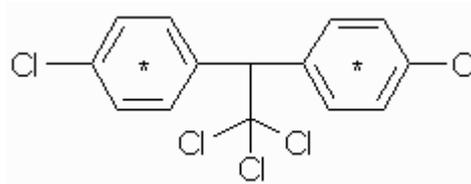
derniers étant très cancérigènes), comme **pesticides** et interviennent dans de nombreuses réactions organiques, en raison de leur réactivité très intéressante.

NB : ce sont des **solvants aprotiques, apolaires ou moyennement polaires**, donc bon solvants des molécules hydrophobes, apolaires, dihalogènes...

Remarque : leur utilisation en tant qu'insecticides (DDT, lindane interdits) est en forte diminution en raison de leur forte nocivité pour l'environnement (toxicité pour l'homme, accumulation dans les graisses, demi-vie très longue, nocivité pour la couche d'ozone).



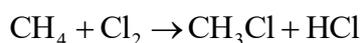
Lindane



DDT

La réaction de **synthèse industrielle** est majoritairement la réaction de chloration des hydrocarbures par le dichlore (ou plutôt des **variantes catalytiques**). Les réactifs sont en effet très bon marché et les rendements sont bons.

Exemple : **chloration du méthane**



- Les dérivés bromés peuvent également être synthétisés ainsi, mais le dibrome est liquide et le procédé plus coûteux. On utilise plutôt l'action de HBr sur les alcools (synthèse du bromure de méthyle à partir du méthanol par exemple). Le diiode ne réagit pas par voie radicalaire avec les alcanes ; on obtient les dérivés iodés l'addition de HI aux alcènes, la réaction de HI avec les alcools tertiaires ou plus simplement par substitution nucléophile à partir d'un autre dérivé halogéné.

Par conséquent, les dérivés bromés et iodés sont plus coûteux que les chlorés et ils sont un peu moins utilisés, du moins à grande échelle.

Exemple d'application du bromure de méthyle : insecticide gazeux, très utilisé pour les enfumages. Toxique (interaction avec les protéines des plantes à protéger) et très suspecté de détruire la couche d'ozone, gaz à effet de serre puissant, il est censé être interdit depuis 2005 par le protocole de Montréal... mais certains pays ont encore des dérogations en 2020 !

En revanche, au laboratoire, la réactivité des dérivés bromés ou iodés peut être plus intéressante que celle des chlorés.

- Dérivés fluorés : la réaction en chaîne avec les alcanes étant très violente, on les synthétise plutôt par d'autres voies, comme l'addition de HF sur les alcènes.

L'ensemble des molécules contenant des chaînes carbonées où des groupes CF_2 remplacent des groupes CH_2 constituent la famille des **PFAS** (Per- and PolyFluoroAlkyl Substances). La présence des groupes CF_2 rend ces composés très stables et très difficilement dégradables, d'où leur persistance dans l'environnement. Certains d'entre eux sont suspectés d'effets néfastes pour la santé, et font l'objet de réévaluations par les autorités sanitaires.

Les composés perfluorés (du type $\text{C}_n\text{F}_{2n+2}$, **Téflon**) sont utilisés comme revêtement dans l'industrie aéronautique et spatiale... et dans les poêles à frire, car ils sont très inertes et résistent à de très hautes températures.

Alcools : fonction extrêmement fréquente dans les molécules naturelles !

Voir document 28 :

Utilisation développée en tant que **solvant** car hydrophile et hydrophobe (amphiphile). Solvant **protique**, de polarité comparable à l'eau, avec en plus une partie hydrophobe.

Ajouter l'éthanol « bio » obtenu par fermentation alcoolique.

Origine : betterave, blé... c'est le **bioéthanol**... (biocarburant de première génération)

Éthers : solvants aprotiques, hydrophobes, très inflammables, très volatils, utilisés par exemple en synthèse magnésienne !

1.3 Propriétés de la liaison C-X et de la liaison C-O

a) Énergie et longueur de la liaison carbone-halogène

Observer le tableau 1 du document 27.

La liaison $\text{C}-\text{X}$ s'allonge de F à I (O et F similaires) Ceci est dû à la taille relative des différents atomes qui croît du fluor à l'iode.

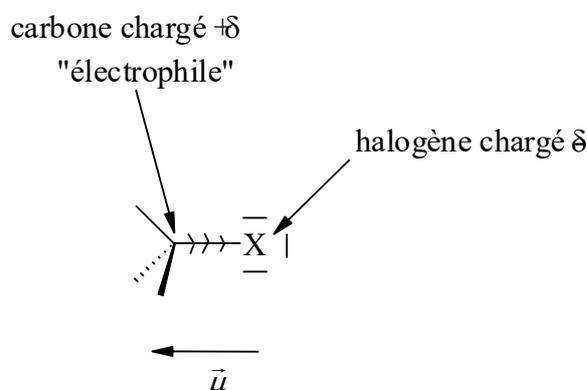
En parallèle, l'énergie de liaison diminue. Lorsque l'halogène devient gros par rapport au carbone, la liaison covalente est moins forte. *Ceci s'interprète par la théorie des orbitales moléculaires : la liaison covalente est plus forte, plus efficace, lorsqu'elle est obtenue par recouvrement de deux orbitales atomiques de taille et d'énergie voisines.*

b) Polarité de la liaison carbone-halogène

On donne les électronégativités selon Pauling des différents halogènes et du carbone :

C	2,55
F	3,98
Cl	3,16
Br	2,96
I	2,66

Conséquence : la liaison carbone-halogène est polarisée :



On dit que l'halogène exerce un **effet inductif attracteur** sur le carbone auquel il est lié.

Celui-ci est donc polarisé positivement, et pourra donc subir l'attaque de réactifs riches en électrons, c'est pourquoi on le qualifie d'**électrophile**.

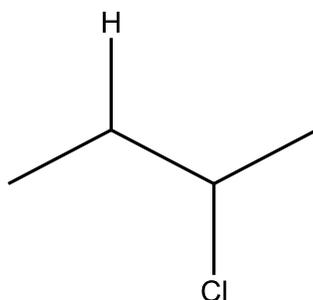
Étant donné la décroissance de l'électronégativité du fluor à l'iode, la charge partielle δ est de moins en moins importante de F à I. Cependant, comme la liaison s'allonge, le moment dipolaire $\vec{\mu}$ reste pratiquement le même quel que soit l'halogénoalcane (rappel : $\mu = \delta \times l$), ce qui signifie qu'ils *présentent tous à peu près la même polarité* vis à vis d'un réactif extérieur en approche.

Propriétés des liaisons CO et OH

Géométrie : VSEPR

Angles : 105 à 109° pour les alcools ; 111,7° pour l'éther de diméthyle

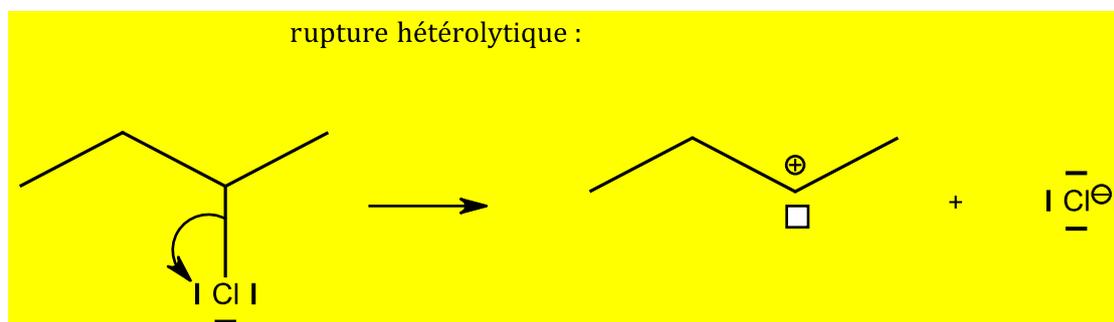
Moment dipolaire de l'ordre de 1,5 D comparable à l'eau ou aux RX

Remarquons enfin que le caractère inductif attracteur se ressent le long des liaisons. Cela confère à l'hydrogène *en bêta*, notamment, un caractère légèrement acide**c) Polarisabilité de la liaison CX**

Étude du tableau, évolution. À lier à la faiblesse de la liaison, la grosse taille de l'halogène.

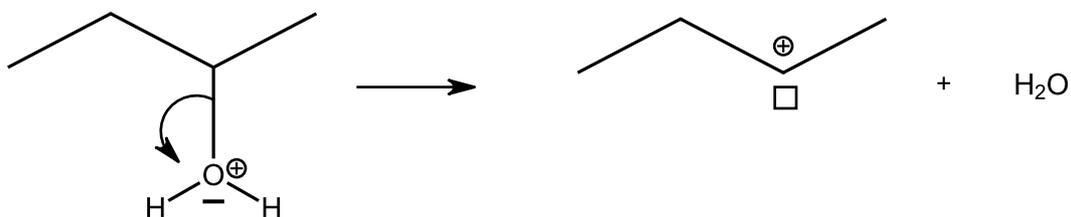
Comparer la période 2 : liaisons très fortes INERTES (fluorométhane, méthanol, méthanamine)

... aux halogènes à partir du chlore (chloro- bromo- et iodométhane) : liaisons plus faibles, POLARISÉES, POLARISABLES... et écrire la rupture hétérolytique. Évolution de la facilité de cette rupture quand on descend dans la colonne.



Attention : marche avec Br ou I... mais pas avec OH, NH₂ (et encore moins avec H ou un groupe carboné !)

Par contre, c'est possible lorsque le groupe partant est un oxygène protonné (acide conjugué d'un alcool) :



Application : rappel du chapitre sur la synthèse des magnésiens, vitesse iodés > bromés > chlorés.

Polarisabilité de la liaison C-O : très mauvaise, réactivité équivalente à celle d'un CF.

I.4 Conséquences sur les propriétés physiques

Halogénoalcanes

- Températures d'ébullition ?

Exercice : interpréter le tableau n°2 du document 27 !

CONCLUSION : Seuls CH_3Cl , CH_3Br et $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$ sont gazeux à T_{amb} . Tous les autres sont des liquides, y compris les solvants polychlorés à un carbone.

CH_3I est un agent méthylation très pratique car liquide, mais il est très toxique.

- Solubilité dans l'eau des halogénoalcanes : pas de partie hydrophile, pas de liaison hydrogène : solubilité dans l'eau très faible.

Alcools et éthers

Téb : tableau : comparaison à un halogénoalcane, **liaison hydrogène**.

Cas des éthers : Teb bien plus basse (éther de diéthyle inférieur à éthanol !) car absence de liaison H.

Exercice : prévoir Teb de l'éther de diméthyle !

Réponse :

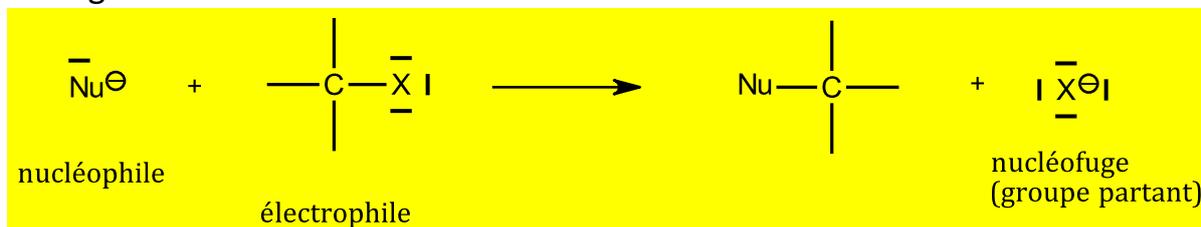
-24°C ! (proche du fluoroéthane !)

Solubilité dans l'eau : éthers très peu solubles, alcools solubles à courte chaîne, puis solubilité diminue avec la longueur de la chaîne

I.5 Conséquences sur la réactivité chimique

a) Substitution nucléophile S_N : l'halogène et son doublet est remplacé par un nucléophile

Schéma général :



Nucléophiles : Un nucléophile est une espèce neutre ou anionique possédant un doublet libre sur un atome chargé négativement (formellement ou partiellement $-\delta$). C'est une espèce riche en électrons (c'est aussi une base de Lewis).

La nucléophilie est un **critère cinétique** : un nucléophile est meilleur qu'un autre (ou plus « fort ») s'il réagit plus vite face à un électrophile donné.

La nucléophilie est très sensible à l'encombrement stérique.

En général, pour un encombrement stérique similaire, les nucléophiles anioniques sont meilleurs que les neutres $-\delta$ (attraction plus grande d'une charge entière que d'une charge partielle pour une charge positive donnée).

Exemple de nucléophiles neutres : eau, alcools, amines

Nucléophiles anioniques : **les bases conjuguées des précédents !** : les halogénures ; les carboxylates...

Activation nucléophile des alcools en alcoolates :

Un alcool $R-OH$ est un nucléophile très faible, car l'atome d'oxygène porte seulement une charge partielle négative (et car l'oxygène est souvent encombré par des liaisons hydrogène).

Pour le rendre plus nucléophile, on le transforme en son alcoolate conjugué RO^- !

Un alcoolate est un nucléophile beaucoup plus puissant qu'un alcool !

Nucléofuges : Possibles : $X = Cl^-, Br^-, I^-, OH_2$

Impossibles : F^-, OH^-, NH_2^- .

(voir ce que l'on a dit à propos des ruptures hétérolytiques possibles)

Placer tous les nucléofuges sur un axe de pK_a et conclure : **les nucléofuges sont toujours des bases extrêmement faibles** (comme l'eau ou plus faibles)

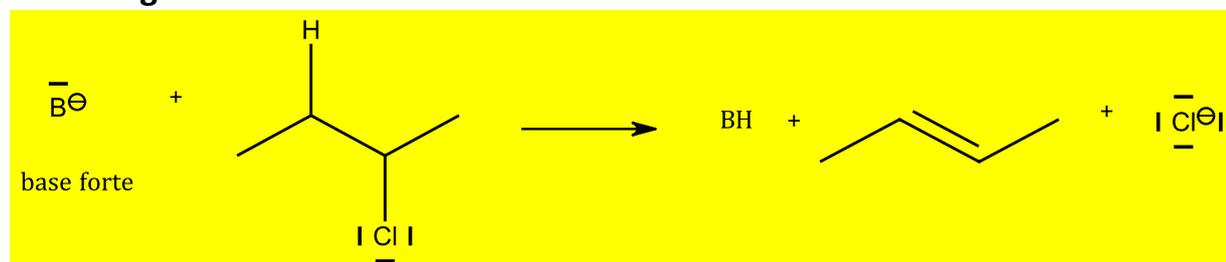
Mécanismes des substitutions nucléophiles : ... il en existe deux types limites, que l'on va étudier en détails dans les paragraphes suivants de ce chapitre !

b) Élimination E : une base attaque un hydrogène en β , rendu acide par l'effet inductif attracteur de l'halogène (β -élimination)

Rappel : l'élimination d'alcool protonné lors de la rétrohémiacétalisation. On protonne pour avoir un bon nucléofuge, puis l'élimination se fait avec reconstitution de la liaison double C=O (très forte, force motrice) ; la déprotonation vient ensuite.

Sur un carbone, il n'y a pas de doublet non liant... L'élimination se fait donc sous attaque d'une base qui provoque la déprotonation.

Schéma général de la bêta-élimination :



c) acido-basicité pour les alcools et éthers

On rappelle ce qu'on a vu au chapitre 2 : les alcools sont **amphotères**.

Pôle + : hydrogène acide ; rappel des pK_a mis en jeu ; **cas du phénol (revoir chapitre 2 !)**

On rappelle que les alcoolates ne peuvent pas exister dans l'eau.

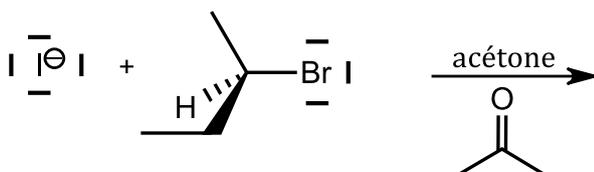
Si on utilise un solvant alcool, il faut que ce soit l'acide conjugué de l'alcoolate sinon équilibres d'échanges de protons en raison de la proximité des pKa.

Pôle - : oxygène basique ; rappel des pKa mis en jeu, nécessité de H_2SO_4 pour former l'alcool protonné

II - Le mécanisme bimoléculaire S_N2

Remarque préliminaire : on envisage uniquement de substituer des halogènes dans ce paragraphe. Les nucléofuges seront donc toujours Cl^- , Br^- ou I^- . Se faire substituer est d'ailleurs l'intérêt majeur des halogénoalcanes en synthèse ! D'autres nucléofuges seront vus dans les paragraphes ultérieurs.

II.1 Présentation sur le cas de la réaction de l'ion iodure avec le (R)-2-bromobutane dans l'acétone



a) **Qu'obtient-on expérimentalement quand on réalise cette réaction ?**

- Résultat cinétique

À la suite de suivis cinétiques et en traitant les données, on établit que la loi de vitesse suivie par cette réaction est : $v = k \cdot [RBr] \cdot [I^-]$

Que peut-on en déduire quant au mécanisme réactionnel ? Est-il possible qu'il se déroule en un seul acte élémentaire ?

- Résultat stéréochimique

Sur l'équation ci-dessus, écrire les deux produits a priori possibles si on applique le schéma général d'une substitution nucléophile.

L'analyse des produits formés montre un résultat très important !... Un seul des produits envisageables est obtenu !!! (l'entourer et barrer l'autre)

Conclusion : on dit que la réaction est **stéréosélective** à 100%.

(voir le document 29 pour la définition de ce terme)

Plus précisément, la réaction est dite « énantiosélective » à 100%.

Autre question : qu'aurait-donné la même substitution menée sur le (S)-2-bromobutane à la place du (R) ?

Par conséquent, la nature du produit obtenu dépend de la configuration de départ. Elle lui est spécifique, et cela devra être expliqué par le mécanisme de la réaction.

Dans ce cas, on dit que la réaction est **stéréospécifique** (à 100% ici) et plus précisément « énantiospécifique » à 100%.

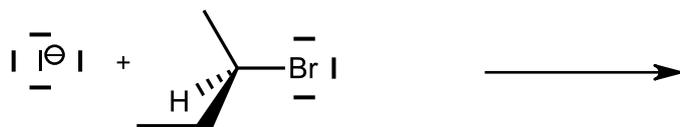
(voir le document 29 pour la définition de ces termes)

b) Mécanisme de la réaction : mécanisme S_N2

Le mécanisme S_N2 est sans doute le mécanisme le plus important de la chimie organique. Il présente un intérêt majeur, car il intervient très fréquemment, et car sa **stéréospécificité** permet de contrôler à 100% la configuration des atomes asymétriques que l'on obtient.

Le mécanisme rend compte de l'ordre cinétique observé et de la stéréospécificité : le mécanisme S_N2 est constitué d'un **unique acte élémentaire bimoléculaire** (le « 2 » de S_N2 signifie que la moléularité est de 2), dans lequel se produit une inversion de configuration, appelée **inversion de Walden**.

Approche dorsale (« par l'arrière ») du nucléophile et retournement du « parapluie » :



Profil énergétique :

Une vidéo pour revoir le mécanisme de manière « animée » :

<https://youtu.be/h5xvaP6bIZI>

Remarques :

1) Il n'est pas évident d'interpréter la raison de cette approche dorsale, mais elle est toujours observée expérimentalement ! (stéréospécificité à 100%)

Les études montrent que la raison principale semble être l'instabilité du complexe activé si les deux charges négatives du nucléophile et du nucléofuge se retrouvaient « à côté »

2) Dans le cas où un halogénure en substitue un autre, il est difficile de placer sur le profil énergétique le produit par rapport au réactif (stabilités proches, dépendant des énergies de liaison C-I vs C-Br, mais aussi des effets du solvant...)

Donc a priori la substitution est renversable (inverser le temps... et Br^- peut substituer I^- avec inversion de Walden dans l'autre sens...).

Mais dans l'exemple pris ici, il se trouve que NaBr est très peu soluble dans l'acétone alors que NaI l'est beaucoup plus. Donc les ions Br^- précipitent avec Na^+ quand ils sont créés, ce qui rend de facto la réaction non renversable. C'est pour cette raison que l'on peut observer la loi cinétique globale $v = k \cdot [\text{RBr}] \cdot [\text{I}^-]$. Si le mécanisme est renversable, la loi cinétique est plus complexe, car constitué de deux actes élémentaires $\text{S}_{\text{N}}2$ inverses simultanés... la réaction n'a alors pas d'ordre !

c) Rôle du solvant pour le mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$

Hormis le rôle de « faire précipiter » NaBr, qui est spécifique à l'exemple précédent et n'est pas à retenir, l'acétone a un autre avantage plus général :

L'acétone **exalte la nucléophilie** de l'iodure. C'est-à-dire que la constante cinétique k d'un acte élémentaire $\text{S}_{\text{N}}2$ est augmentée dans ce type de solvant (par rapport à l'eau, par exemple).

Interprétation de ce phénomène (comparaison acétone/eau) grâce au profil énergétique :

Conclusion : le mécanisme S_N2 peut être réalisé dans des solvants protiques (eau, alcools...) mais la nucléophilie y est plus faible que dans les solvants aprotiques, en raison des liaisons hydrogène (des molécules de solvant se « collent » au nucléophile, ce qui entrave sa réactivité, gêne son approche du carbone électrophile du substrat).

De plus, le solvant doit être polaire et dissociant pour dissoudre et séparer les ions (pour que le nucléophile, souvent un anion, puisse être dissous dans la solution).

Les solvants idéaux pour le mécanisme S_N2 sont donc les solvants polaires, dissociants et surtout **aprotiques**.

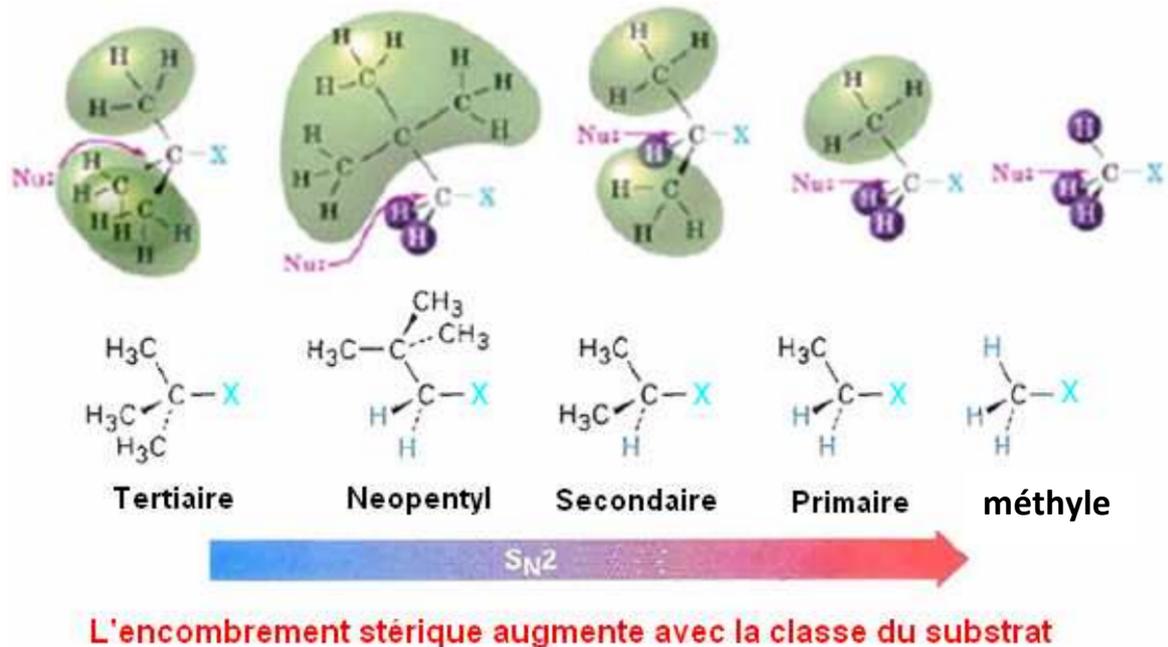
Consulter le tableau des solvants (document 30). On peut citer : l'acétone, le DMF, le DMSO... comme solvants optimaux pour la cinétique du mécanisme S_N2 .

d) Rôle de l'encombrement ; électrophilie du substrat selon sa classe.

On appelle souvent « substrat » l'espèce qui subit la substitution (le (*R*)-2-bromobutane dans l'exemple précédent).

Première remarque : nature du nucléofuge

Deuxième remarque, **beaucoup plus importante** : le rôle de l'encombrement stérique, et en particulier de la classe du substrat :



Conclusions fondamentales :

Le mécanisme S_N2 ne peut jamais se produire avec les substrats tertiaires. Le blocage cinétique est total à cause de l'encombrement stérique.

Il est en revanche très rapide avec les substrats primaires et non encombrés sur les carbones adjacents (ou a fortiori sur les halogénométhanés).

Pour les substrats secondaires, le mécanisme S_N2 se produit, mais comme il est un peu ralenti par l'encombrement stérique, d'autres mécanismes peuvent entrer en compétition.

II.2 Nucléophiles oxygénés

La nature du nucléophile a évidemment aussi un rôle crucial sur la constante cinétique k du mécanisme S_N2 (le terme « nucléophile bon ou mauvais, fort ou faible »... fait justement référence à la valeur plus ou moins élevée de k).

N.B. La nucléophilie est un critère cinétique.

Les halogénures sont de bons nucléophiles, mais substituer un halogène par un autre ne présente pas d'intérêt majeur en synthèse...

En revanche, il est extrêmement utile de pouvoir substituer un halogène par un oxygène pour **synthétiser un alcool ou un éther-oxyde !**

a) Transformation : R-X → R-OH (synthétiser un alcool)

L'eau est un nucléophile trop faible car

Nucléophile à utiliser : l'ion hydroxyde HO^-

Le réactif est donc l'hydroxyde de sodium (en solution aqueuse le plus souvent : la « soude »)

Écrire le mécanisme avec $\text{CH}_3 - \text{CHBr} - \text{CH}_3$:

Sur le papier, tout va bien, mais attention ! Sans précautions particulières, le rendement de cette réaction est en réalité très mauvais !!!

L'encombrement stérique de ce substrat rend la constante $k_{\text{S}_{\text{N}}2}$ assez faible... et comme, en plus d'être un bon nucléophile, HO^- est aussi une base très forte, le mécanisme E2 devient fortement concurrent... La réaction produit une proportion non négligeable d'alcènes, ce qui fait chuter le rendement.

Conclusions : cette réaction $\text{RX} + \text{HO}^- \rightarrow \text{ROH} + \text{X}^-$ fonctionne très bien avec les substrats primaires.

Avec les substrats secondaires, la concurrence avec l'élimination est forte. Pour la minimiser, il faut travailler à basse température. Cela a pour effet d'augmenter la sélectivité pour le mécanisme le plus facile, qui reste en général le mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$. Il est également recommandé d'utiliser un solvant qui exalte la nucléophilie, donc aprotique (acétone, DMF, DMSO...).

Avec les substrats tertiaires, cette réaction est impossible ! Seul le mécanisme E2 se produit et on obtient des alcènes !

b) $R-X \rightarrow R-O-R'$: synthèse des éthers de Williamson

Idem précédemment : il faut comme nucléophile un ion alcoolate $R'O^-$, car les alcools sont de trop mauvais nucléophiles.

Exemple : proposer une méthode de synthèse du 2-méthoxypropane.

Deux étapes de synthèse :

1) Déprotonation de l'alcool pour activer sa nucléophilie : réaction acido-basique

On utilise souvent NaH en suspension en milieu rigoureusement anhydre, écrire l'équation :

2) Action sur un RX (mécanisme S_N2) primaire de préférence, ou secondaire mais en prenant les précautions pour minimiser l'élimination concurrente (basse température, solvant aprotique)

On appelle **réaction de Williamson** la réaction précédente (ou parfois la séquence complète des deux étapes)

La **réaction de Williamson** est la réaction la plus utilisée pour synthétiser des éthers. Elle a généralement d'excellents rendements et a l'avantage de la stéréospécificité du mécanisme S_N2 .

Pour optimiser le rendement, les critères sont :

1) RX doit être idéalement primaire et non encombré sur le C adjacent. Le rendement baisse avec l'encombrement stérique en raison de la compétition avec l'élimination (mécanisme E2) car RO^- est aussi une base très forte.

- 2) Travailler à température ambiante avec les RX primaires, ou à froid avec les secondaires, car les températures élevées favorisent l'élimination concurrente.
- 3) Utiliser des alcoolates peu encombrés (tBuO⁻ est un très mauvais nucléophile)
- 4) Utiliser un solvant de préférence favorable au mécanisme S_N2 aprotique polaire comme acétone, DMF, DMSO
(mais si l'alcoolate est simple, comme l'éthanolate, on peut utiliser comme solvant l'alcool acide conjugué de l'alcoolate, mais ne pas utiliser un autre alcool...)

c) Une autre possibilité : transformation R-X → ester

Le nucléophile est alors un ion carboxylate.

On rappelle qu'un ion carboxylate est plus facile à obtenir qu'un ion alcoolate. On peut simplement déprotonner un acide carboxylique dans l'eau avec la soude, ou même NaHCO₃.

Exemple :

Applications de la réaction de Williamson

Obtenir une fonction éther peut être un objectif en soi lors d'une synthèse.

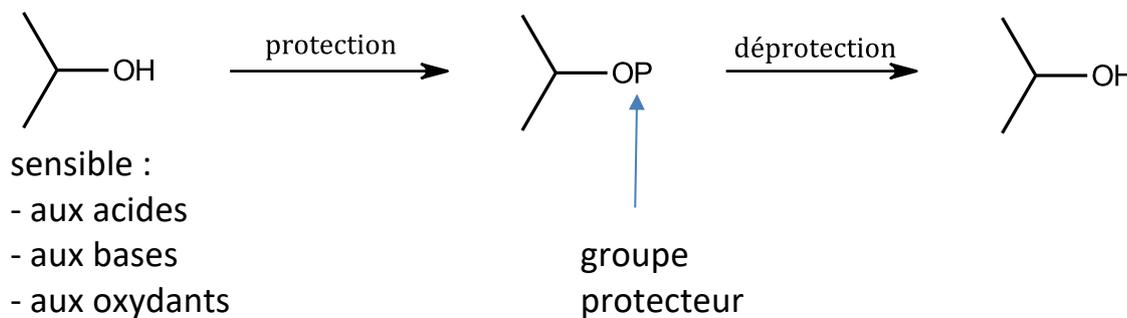
Mais la fonction éther est également utilisée en tant que groupe protecteur, car c'est une fonction extrêmement stable. C'est ce qu'on va voir dans le paragraphe suivant :

d) Protection des groupes hydroxyle en éthers benzyliques

- Généralités/problématique :

Les alcools sont des fonctions relativement réactives. Le groupe hydroxyle peut réagir avec les acides forts et les bases fortes (voir chapitre 2), il peut être facilement déshydraté (chapitre 6), il peut être oxydé en carbonyle ou acide carboxylique (chapitre 7)...

Afin d'éviter des réactions non souhaitées, il est donc indispensable de pouvoir le **protéger** :



sensible :

- aux acides
- aux bases
- aux oxydants
- aux réducteurs
- ...

Un groupe protecteur doit non seulement être inerte vis-à-vis du réactif contre lequel on a protégé le groupe OH, mais il doit aussi être facile de l'obtenir (étape de protection), puis de le retirer (étape de déprotection).

Il existe de très nombreux groupes protecteurs possibles pour le groupe OH :

- acétals ;
- éther-oxydes carbonés ;
- éther-oxydes silylés ;
- et bien d'autres, répertoriés dans des **tables...**

À titre d'exemple, on présente ici une seule de ces méthodes de protection, l'une des plus simples et les plus utilisées : la protection en éther benzylique.

- Protection d'un OH en éther-oxyde, cas général

La fonction éther-oxyde est une fonction très stable (tout comme la fonction acétal, qui est un « double » éther).

Elle est inerte vis-à-vis des bases, des oxydants, des réducteurs, des nucléophiles, des électrophiles...

La séquence : $\text{R-OH} \rightarrow \text{R-OR}' \rightarrow \text{R-OH}$ peut donc être mise à profit pour protéger puis déprotéger un groupe OH.

La réaction de protection (passage de ROH à ROR') ne pose pas de difficulté a priori. On dispose maintenant d'une réaction permettant de faire cela :

la réaction de ...

Mais l'éther ainsi formé est tellement stable, que la déprotection est difficile !

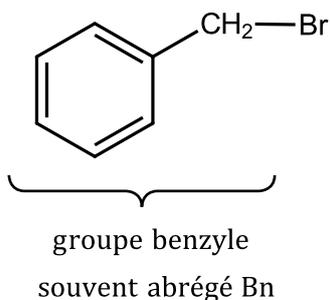
En général, une hydrolyse en milieu acide fort concentré permet le passage $\text{ROR}' \rightarrow \text{ROH}$, par exemple une solution de HI (réaction de Zeisel).

Proposer un mécanisme réactionnel pour expliquer cette réaction :

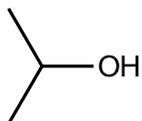
Cette méthode de déprotection nécessite une solution d'acide fort concentré (HI), souvent un chauffage (HBr ou HCl)... de telles conditions sont très agressives, c'est-à-dire que de nombreuses fonctions, ailleurs dans la molécule, risquent d'être détruites suite à ce traitement ! (acétals, alcènes, esters...)

- Protection d'un OH en éther benzyle

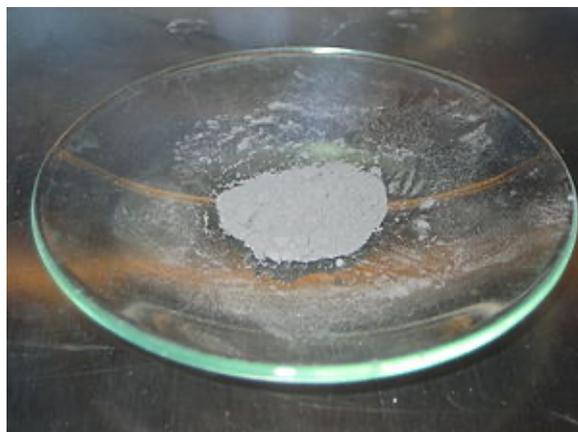
Le réactif utilisé pour synthétiser l'éther est le bromure de benzyle :



Écrire la séquence de **protection** :



Le gros avantage de cet éther, c'est qu'il existe une réaction spécifique de déprotection : la réduction par le dihydrogène, catalysée par certains métaux finement divisés, comme le nickel de Raney (alliage nickel/aluminium en poudre très fine, cf. photo). Il s'agit d'un exemple de *catalyse hétérogène*.



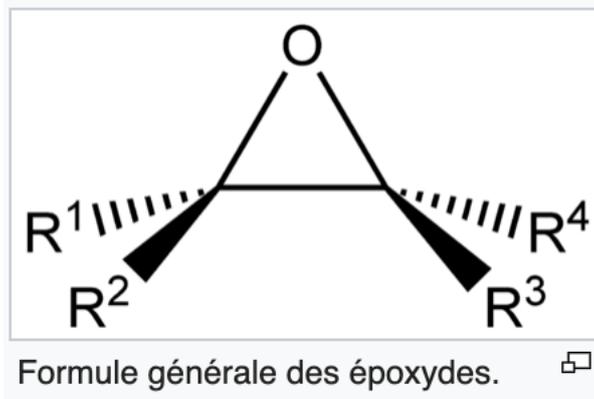
coupelle contenant du nickel de Raney

Écrire l'équation de la réaction de déprotection

Remarque : il est conseillé de retenir cette séquence de protection/déprotection en éther benzylique (groupe protecteur OBn), mais ce n'est pas impératif car une table des méthodes de protection/déprotection du groupe OH doit en principe vous être fournie dans un sujet de concours.

e) Formation d'un époxyde

Parfois, on peut rechercher la fabrication d'un éther-oxyde non pas pour son inertie, mais pour sa grande réactivité. C'est le cas avec des éthers particuliers : les **époxydes**.



Ces éthers possèdent une grande tension de cycle (cycle à trois chaînons) et ont donc tendance à « s'ouvrir » sous l'attaque d'un nucléophile (par exemple un organomagnésien...). C'est également ce type d'ouverture qui est à l'origine de la formation des « résines époxy ». Ces réactions d'ouverture des époxydes seront vues l'an prochain, mais dès maintenant, on va voir **une** des méthodes possibles pour **synthétiser** un époxyde, qui est une variante de la réaction de Williamson.

Exemple : on traite le (*R*)-2-chlorobutan-1-ol par une solution de carbonate de sodium.

Écrire le mécanisme et le produit obtenu...