

# Chapitre ORG 03

## Activation de fonction

### Sommaire

---

#### **I. Activation nucléophile des alcools par déprotonation**

- I.1. Analyse rétrosynthétique
- I.2. Déprotonation des alcools et phénols
- I.3. Synthèse de Williamson

#### **II. Activation électrophile des alcools**

- II.1. Activation par protonation
- II.2. Réaction de déshydratation
- II.3. Activation par formation d'esters sulfoniques

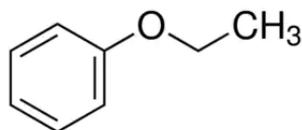
#### **III. Activation électrophile des composés carbonylés**

- III.1. Mécanisme d'acétalisation des aldéhydes et des cétones
  - III.2. Equilibre d'acétalisation et hydrolyse de l'acétal
  - III.3. Hémiacétalisation du glucose
-

# I. Activation nucléophile des alcools par déprotonation

## I.1. Analyse rétrosynthétique

On souhaite effectuer la synthèse du composé suivant :



Le chapitre ORG 02 a mis en évidence le fait qu'il pouvait être facile de créer une liaison carbone-hétéroatome (= atome autre que carbone et hydrogène, par exemple oxygène, azote, chlore, ...). En effet les doublets non liants sur les hétéroatomes sont des sites nucléophiles, qui peuvent réagir avec des atomes de carbone électrophiles selon une réaction de substitution nucléophile. On peut donc *a priori* envisager deux possibilités pour former le composé précédent, selon la nature de la liaison carbone-oxygène formée.

**Application 1** Proposer deux réactifs qui vont conduire au produit souhaité par substitution nucléophile.

Néanmoins les substitutions nucléophiles s'effectuent difficilement sur des atomes de carbone qui portent des doubles liaisons. La stratégie qui consiste à créer la liaison carbone-oxygène de gauche par substitution nucléophile (par exemple avec éthanol + bromobenzène) n'est pas pertinente.

L'opération qui consiste à rechercher des réactifs plausibles est appelée rétrosynthèse. Elle est symbolisée par la flèche  $\Rightarrow$ , en plaçant le **produit** à gauche et les réactifs à droite :

**Application 2** Ecrire le mécanisme réactionnel pour la réaction de substitution nucléophile entre le phénol et le bromoéthane.

## I.2. Déprotonation des alcools et phénols

La réaction envisagée dans le paragraphe précédent, entre le phénol et le bromoéthane, est lente. Cela provient du fait que le phénol est un nucléophile modéré, et le bromoéthane un électrophile modéré. De manière générale, la nucléophilie des alcools est liée à leur encombrement stérique, donc à leur classe.



### A retenir

Les alcools sont des nucléophiles faibles à modérés. Plus la classe de l'alcool est élevée, moins il est nucléophile pour des raisons stériques.

Une stratégie pour accélérer la réaction de substitution nucléophile consiste à former l'ion phénolate par déprotonation du phénol, car les nucléophiles chargés sont généralement de meilleurs nucléophiles.

### ♥ A retenir

La déprotonation est une stratégie à envisager pour augmenter la nucléophilie d'une espèce : "activation nucléophile".

Un alcool ROH est l'acide du couple alcool / alcoolate, dont le  $pK_a$  est de l'ordre de 17. Les alcoolates sont donc des bases fortes, difficiles à former, car le milieu doit être totalement anhydre.

**Application 3** Ecrire l'équation de réaction qui se déroulerait pour un alcoolate  $RO^-$  dans un milieu non anhydre, et évaluer sa constante d'équilibre.

### 🔍 Remarque

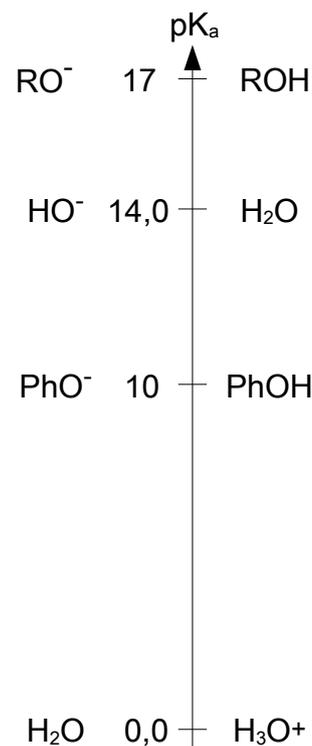
Les  $pK_a$  au-delà de 14 (et en-dessous de 0) sont généralement connus avec moins de précision, car ils ne peuvent pas être mesurés dans l'eau. Une correction de solvant est donc nécessaire.

Le phénol PhOH et ses dérivés possèdent un  $pK_a$  plus faible, de l'ordre de 10. Cela provient du fait que la charge négative dans l'ion phénolate est délocalisée sur plusieurs atomes, comme le montre l'écriture de formes mésomères.

**Application 4** Représenter les formes mésomères de l'ion phénolate.

L'existence de l'ion phénolate est donc compatible avec la présence d'eau, et l'ion phénolate peut être formé par simple réaction entre le phénol et la soude.

**Application 5** Ecrire l'équation de réaction entre le phénol et l'ion hydroxyde, et calculer sa constante d'équilibre.



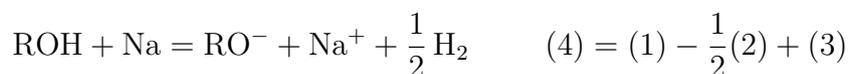
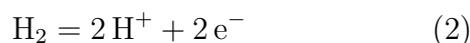
### ♥ A retenir

Les alcoolates  $RO^-$  sont des bases fortes, qui nécessitent des conditions d'utilisation anhydres. Ils nécessitent une base forte de  $pK_a$  supérieur à 17 pour être formés par réaction acido-basique. Le phénolate  $PhO^-$  et ses dérivés peuvent être obtenus par réaction du phénol (et de ses dérivés) avec la soude, ce sont des bases faibles.

### 🔍 Remarque

La connaissance des  $pK_a$  n'est pas exigible, ils doivent donc être fournis dans les énoncés de concours. Néanmoins disposer de quelques repères est intéressant.

Une autre stratégie de synthèse des alcoolates consiste à coupler la réaction acido-basique à une réaction d'oxydoréduction. Pour cela on fait réagir l'alcool ROH avec un métal alcalin, typiquement le sodium Na :



### ♥ A retenir

Les alcoolates peuvent être formés à l'aide d'une réaction d'oxydoréduction entre un alcool et du sodium :



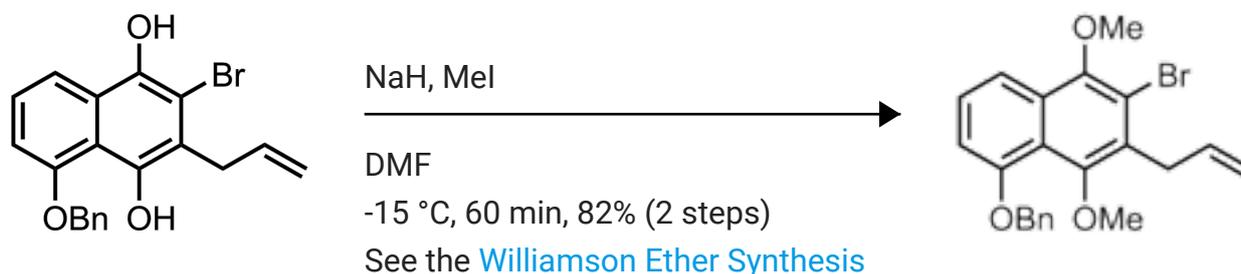
## I.3. Synthèse de Williamson

Les éther-oxydes (ou éthers) sont les composés de type  $\text{R}^1\text{OR}^2$  avec  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  des chaînes carbonées. La stratégie décrite précédente est pertinente, en particulier lorsqu'une des deux chaînes dérive d'un groupe phényle :

1. Activation nucléophile du phénol par déprotonation ;
2. Substitution nucléophile avec un halogénoalcane.

Cette réaction est usuellement appelée synthèse de Williamson<sup>1</sup>.

L'exemple suivant est extrait de la synthèse de la kinamycine F<sup>2</sup>, une molécule étudiée pour ses possibles propriétés anti-cancéreuses.



Les réactifs pour la synthèse de Williamson sont régulièrement introduits dans deux étapes successives expérimentalement : la base pour effectuer la déprotonation, puis l'halogénoalcane pour effectuer la substitution nucléophile. Cela évite la réaction d'élimination sur l'halogénoalcane en milieu basique.

**Application 6** Pourquoi les deux réactifs peuvent-ils être introduits simultanément dans l'exemple précédent ?

1. Chimiste britannique, 1824-1904

2. K. C. Nicolaou *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 34, 10356–10357

**Application 7** La réaction de Williamson entre l'ion méthanolate et le 2-bromopropane conduit au 2-méthoxypropane. Nommer le produit parasite obtenu par réaction d'élimination.

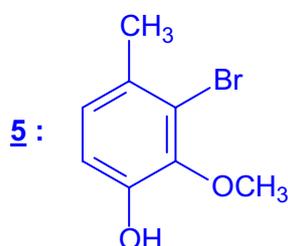
### ♥ A retenir

Synthèse d'éther-oxyde dite de Williamson :

1. Activation nucléophile du phénol (ou un dérivé) par déprotonation ;
2. Substitution nucléophile (souvent  $S_N2$ ) avec un halogénoalcane.

Possibilité d'une réaction compétitive : élimination du fait du milieu basique.

**Application 8** Extrait de G2E 2010, synthèse de la calichéamicine  $\gamma$ , agent antitumoral.



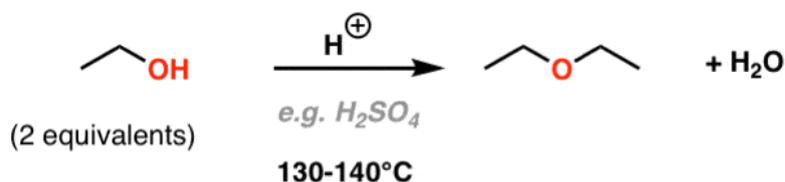
**5** réagit avec de la soude pour donner un intermédiaire **5a** qui, en présence de 3-bromopropène, conduit à **6**.

1. Donner les formules semi-développées de **5a** et **6**.
2. Quel est le rôle de la soude ? Pourquoi l'intermédiaire **5a** est-il stable ?
3. Donner un mécanisme réactionnel conduisant à **6** en justifiant soigneusement votre réponse.

## II. Activation électrophile des alcools

### II.1. Activation par protonation

Une autre voie de synthèse des éther-oxydes consiste à effectuer la déshydratation intermoléculaire entre deux alcools. Par exemple il est envisageable d'obtenir de l'éthoxyéthane à partir de l'éthanol<sup>3</sup> :



3. Figure issue de <https://www.masterorganicchemistry.com/>

Cette réaction se décompose en trois processus distincts :

1. Protonation d'une molécule d'alcool ;

2. Substitution nucléophile :

3. Déprotonation finale.

La protonation est rendue nécessaire par le fait que les alcools sont très peu électrophiles. Effectuer la substitution nucléophile sur un alcool non protoné signifierait faire partir le groupe  $\text{HO}^-$ . Des études ont montré que qu'un groupe était d'autant meilleur partant qu'il correspond à la base d'un couple de  $\text{p}K_a$  faible. Plus le groupe est une base forte, moins il part facilement. La substitution nucléophile sur un alcool non protoné est donc très lente.

 **A retenir**

Un groupe est d'autant meilleur nucléofuge qu'il s'agit d'une base faible.

 **A retenir**

Les alcools sont de mauvais électrophiles. Les alcools protonés sont de bons électrophiles : l'électrophilie des alcools est activée par protonation.

La synthèse d'éther-oxydes par déshydratation intermoléculaire d'alcools n'est pertinente que pour des éther-oxydes symétriques. En effet dans le cas contraire il faut partir d'un mélange de deux alcools, ce qui conduit à plusieurs éther-oxydes différents.

**Application 9** Représenter les produits obtenus à partir d'un mélange de méthanol et d'éthanol.

 **A retenir**

Les éther-oxydes symétriques ROR peuvent être obtenus par déshydratation intermoléculaire de l'alcool ROH :



La protonation permet également d'envisager des réactions de substitutions nucléophiles par des ions halogénures afin de former des halogénoalcanes à partir des alcools. Le mécanisme sera de type  $\text{S}_{\text{N}}1$  ou  $\text{S}_{\text{N}}2$  selon la classe de l'alcool.

Considérons tout d'abord le traitement d'éthanol par de l'acide chlorhydrique concentré. L'acide étant fort il conduit à la formation de proton  $\text{H}^+$  qui réagit avec l'éthanol, puis l'alcool protoné réagit avec l'ion chlorure selon un mécanisme  $\text{S}_{\text{N}}2$  car aucun facteur ne vient stabiliser le carbocation intermédiaire de la  $\text{S}_{\text{N}}1$ .

Considérons tout d'abord le traitement du 2-méthylpropan-2-ol par de l'acide chlorhydrique concentré. De même un proton  $\text{H}^+$  réagit avec 2-méthylpropan-2-ol, puis l'alcool protoné réagit avec l'ion chlorure selon un mécanisme  $\text{S}_{\text{N}}1$  car le carbocation intermédiaire est tertiaire.

 **A retenir**

Les alcools ROH peuvent être convertis en halogénoalcanes RX par action d'une solution concentrée d'halogénure d'hydrogène HX, selon un mécanisme de réaction acido-basique suivie de substitution nucléophile.

 **Remarque**

*La solution d'halogénure d'hydrogène est concentrée pour minimiser le plus possible la réaction inverse de conversion de l'halogénoalcane en alcool par action de l'eau.*

### Remarque

*Cette stratégie peut néanmoins poser des problèmes pour des composés polyfonctionnels, dont les autres fonctions seraient sensibles à un milieu acide fort.*

**Application 10** Proposer des réactifs et un mécanisme pour transformer le (2*R*)-pentan-2-ol en (2*S*)-2-bromopentane. Identifier un produit parasite.

## II.2. Réaction de déshydratation

La formation d'un bon groupe partant par protonation d'un alcool ouvre également la voie aux réactions d'élimination, pour conduire aux alcènes. Selon la classe de l'alcool, le mécanisme pourra être E1 (passage par un carbocation intermédiaire) ou E2 (processus en une seule étape après la protonation).

Considérons le 3-méthylpentan-3-ol placé en milieu acide (acide sulfurique par exemple). Une partie de cet alcool va être protonée. Le départ d'une molécule d'eau conduit à la formation d'un carbocation, qui va pouvoir conduire à un alcène, selon le mécanisme E1. Plusieurs alcènes sont envisageables.

**Application 11** Représenter les trois alcènes qui peuvent être obtenus.

L'élimination sur les alcools en milieu acide suit les mêmes règles de sélectivité que celles sur les halogénoalcanes en milieu basique (ORG 02) : l'alcène majoritaire sera le plus stable (règle de Zaitsev).

**Application 12** Identifier le produit majoritaire pour l'élimination précédente.

### A retenir

Les alcools tertiaires peuvent être déshydratés en milieu acide pour conduire à des alcènes. La réaction est régiosélective et stéréosélective : le produit majoritaire est le plus stable (règle de Zaitsev).

### Remarque

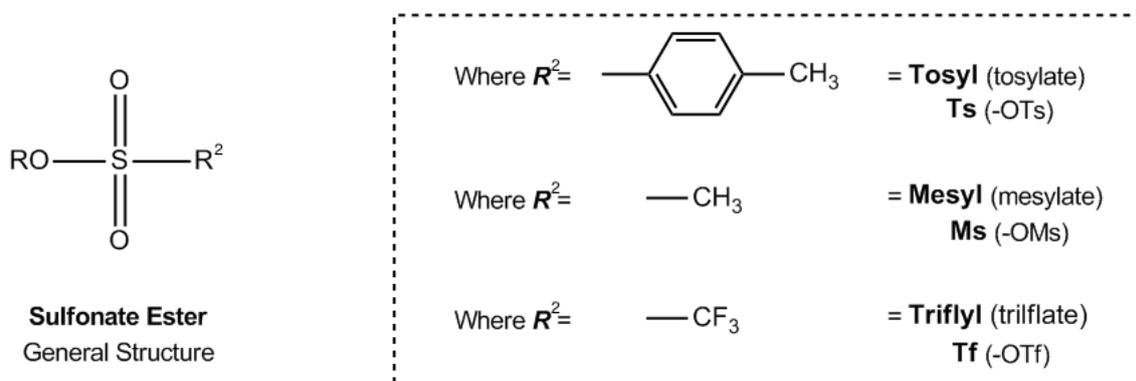
*L'acide étant régénéré au cours de l'étape de formation de la double liaison C=C, une quantité catalytique suffit.*

La réaction d'élimination (déshydratation intramoléculaire) et la réaction de substitution conduisant à la formation d'éther-oxyde (déshydratation intermoléculaire) sont compétitives.

**Application 13** Nommer le produit de substitution nucléophile qui se formera en même temps que l'éthène par déshydratation de l'éthanol.

### II.3. Activation par formation d'esters sulfoniques

L'activation nucléophile par protonation n'est pas toujours adaptée, du fait des réactions parasites qu'elle peut entraîner. Une autre méthode d'activation a donc été développée, mettant en jeu des esters sulfoniques, c'est-à-dire des composés possédant un atome de soufre portant deux liaisons doubles S=O et une liaison simple S-O.



Les deux esters au programme sont les tosylates et les mésylates, représentés figure précédente. Attention le groupement Ts est la totalité  $-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$  et le groupement Ms  $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ .

Pour former un ester sulfonique, l'alcool ROH est mis à réagir avec MsCl ou TsCl en présence d'une base faible, par exemple la triéthylamine. Les équations de réaction sont :



L'atome d'oxygène dans ROMs est le même que dans ROH. La réaction de formation des esters sulfoniques ne modifie pas la stéréochimie sur l'atome de carbone fonctionnel de l'alcool le cas échéant.

#### ♥ A retenir

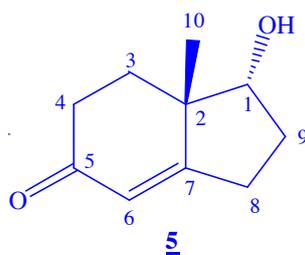
L'électrophilie des alcools peut être activée par formation d'esters sulfoniques à l'aide de TsCl ou MsCl. Le groupe  $\text{TsO}^-$  ou  $\text{MsO}^-$  est un bon groupe partant.

Rappel : Il a été montré l'existence de corrélation entre le caractère bon nucléofuge et le  $\text{p}K_a$ . Plus une espèce est une base forte, moins il s'agit d'un bon groupe partant.  $\text{HO}^-$  est donc un mauvais groupe partant ( $\text{p}K_a = 14,0$ ),  $\text{H}_2\text{O}$  est un bien meilleur ( $\text{p}K_a = 0,0$ ),  $\text{TsO}^-$  encore mieux ( $\text{p}K_a \approx -2,8$ ), tout comme les halogénures ( $\text{p}K_a$  de l'ordre de  $-6$  à  $-9$  sauf  $\text{F}^-$ ).

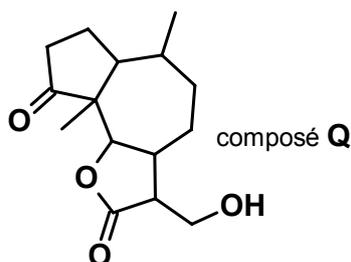
L'activation sous forme d'ester sulfonique permet d'effectuer ensuite des réactions d'élimination en milieu basique, ou des réactions de substitution nucléophile, comme pour les halogénoalcane.

#### Application 14 Issu de CCINP PC 2006

L'ouabaine est un stéroïde naturel utilisé pour le traitement des arrêts cardiaques. Un extrait de sa synthèse fait intervenir le composé **5**, qui réagit avec TsCl dans la pyridine pour conduire à **6** de formule brute  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{SO}_4$ . **6** réagit avec NaCN dans le DMSO pour conduire à **7** de formule brute  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$ , dont le spectre infrarouge montre la présence d'une liaison triple carbone-azote. Représenter les composés **6** et **7**. Préciser le stéréodescripteur de l'atome de carbone 1 dans le composé **6**.

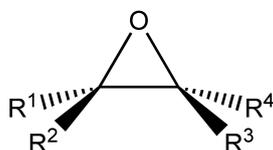
**Application 15** *Issu de Agro-Véto 2009*

Les pseudoguaianolides sont des composés anti-infectieux naturellement utilisés par les chimpanzés sauvages. Une synthèse met en jeu le composé **Q** suivant.



**Q** est traité longuement à chaud par le chlorure de tosylé TsCl dans la pyridine. On obtient le composé **R** de formule brute  $C_{15}H_{20}O_3$  utilisé en chimiothérapie. Représenter le composé **R**.

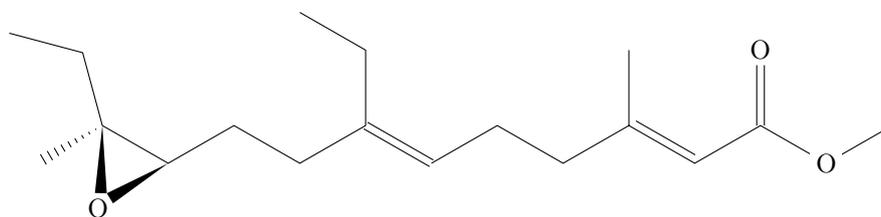
Complément : les esters sulfoniques sont régulièrement utilisés pour former des époxydes, dont la structure générale est représentée ci-dessous<sup>4</sup>, par substitution nucléophile intramoléculaire.



Les époxydes sont des composés très électrophiles par les deux atomes de carbone du cycle, ce qui leur confère un grand intérêt synthétique (développé dans ORG 12).

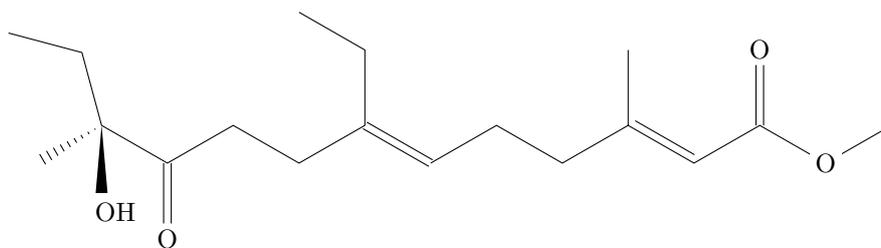
**Application 16** *Issu de Centrale-Supélec PC 2017*

On s'intéresse ici à un extrait de synthèse d'une hormone contrôlant le développement post-embryonnaire des insectes, l'hormone Cécropia représentée ci-dessous.



Le composé **12** représenté ci-après est traité par le tétrahydroborate de sodium dans le méthanol à  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  pour conduire à un mélange de stéréoisomères **13**. Les stéréoisomères sont séparés ; le traitement du stéréoisomère de configuration (10S, 11S) par un équivalent de chlorure de tosylé (TsCl) dans la pyridine conduit à un mélange **14**. Le traitement de **14** par le méthanolate de sodium dans le méthanol conduit, entre autre, à l'hormone juvénile Cécropia.

4. Par Tomas Kindahl — Travail personnel, Domaine public, <https://commons.wikimedia.org/>



Le tétrahydroborate de sodium dans le méthanol transforme une cétone en alcool de même chaîne carbonée. L'ion méthanolate est une base forte.

1. Donner une représentation topologique spatiale des stéréoisomères **13** et indiquer la relation de stéréoisomérisie qui les lie.
2. Donner le mécanisme réactionnel de la formation de l'hormone juvénile Cécropia à partir d'un des composés du mélange **14**.

### III. Activation électrophile des composés carbonylés

#### III.1. Mécanisme d'acétalisation des aldéhydes et des cétones

Les aldéhydes et cétones sont des électrophiles modérés. Ils réagissent avec des nucléophiles forts comme les organomagnésiens mixtes, mais la réaction avec un nucléophile faible comme un alcool est lente.

**Application 17** Rappeler sur un exemple le mécanisme réactionnel d'addition nucléophile d'un organomagnésien mixte sur une cétone.

Afin d'accélérer la réaction d'addition nucléophile d'un alcool sur un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone), une quantité catalytique d'acide est introduite. En milieu acide, une partie des molécules d'aldéhyde ou de cétone est protonée sur l'atome d'oxygène fonctionnel.

La forme protonée est plus électrophile que la forme non protonée. Cela est parfois mis en évidence par une pseudo forme mésomère (pseudo car il n'y a pas de système alterné) :

L'alcool utilisé pour la réaction d'acétalisation est en fait souvent un diol : l'éthane-1,2-diol  $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$  ou éthylène-glycol. Une molécule de diol peut effectuer une addition nucléophile sur la cétone protonée.

### Remarque

*Une partie des molécules de diol présentes dans le milieu est également protonée, mais cela est sans impact pour la réaction étudiée.*

Le produit obtenu est en équilibre avec sa forme non protonée, elle-même en équilibre avec une forme protonée sur l'atome d'oxygène appartenant initialement à la cétone. Ce transfert intramoléculaire de proton (en pratique assisté par le solvant) est appelé prototropie.

Le produit formé présente alors un bon groupe partant :  $\text{H}_2\text{O}$ . Ce départ d'une molécule d'eau est assisté par un doublet non liant sur l'atome d'oxygène voisin. L'espèce obtenue ressemble alors à la cétone protonée du départ, du point de vue de la réactivité : il s'agit d'un bon électrophile. La deuxième fonction alcool du diol va alors pouvoir à son tour effectuer une addition nucléophile.

L'espèce obtenue est en équilibre avec sa forme non protonée, qui est le produit final de la réaction. Le proton étant régénéré lors de cette étape, l'acide peut initialement être introduit en quantité catalytique.

#### **Application 18** Ecrire l'équation globale de la réaction.

La fonction présente dans le produit final, un atome de carbone lié à deux groupes OR, est appelée acétal. La réaction est alors appelée acétalisation.

#### **A retenir**

L'électrophilie d'un composé carbonyle - aldéhyde ou cétone - peut être activée par protonation. Un composé carbonyle protoné peut réagir avec deux alcools ou un diol par addition nucléophile, pour conduire finalement à une molécule appelée acétal. La réaction correspondante est l'acétalisation.

**Application 19** Représenter le mécanisme d'acétalisation entre la pentan-2-one et l'éthanol, en milieu acide.

### III.2. Equilibre d'acétalisation et hydrolyse de l'acétal

Chacune des étapes du mécanisme d'acétalisation est équilibrée (= peut potentiellement se réaliser dans le sens direct comme dans le sens inverse). Cela signifie que la réaction d'acétalisation dans sa globalité est limitée, et conduit à un équilibre.

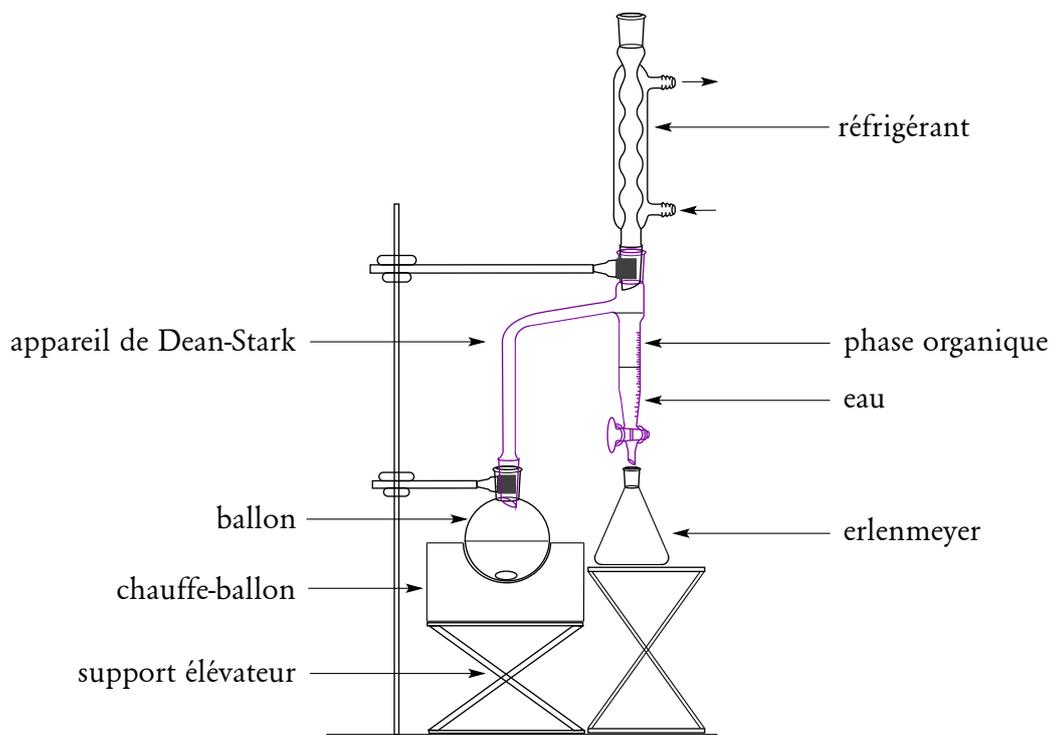
Afin d'optimiser le rendement expérimental, des stratégies de déplacements d'équilibre peuvent être mises en place. C'est-à-dire que le choix des conditions opératoires est tel que l'avancement final soit le plus proche possible de l'avancement maximal.

Une première idée consiste à mettre un des réactifs en grand excès. En effet la composition à l'équilibre dépend de la valeur de la constante d'équilibre  $K^\circ$ , mais aussi de la composition initiale. Mettre un grand excès d'un réactif augmente l'avancement à l'équilibre.

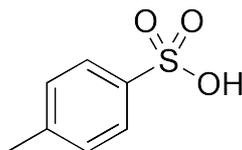
#### 💡 Complément

*Il est possible de montrer que pour une réaction de la forme  $A+B=C+D$ , si le taux de conversion à l'équilibre vaut 50 % pour un mélange stœchiométrique, il vaut 99 % si un réactif est initialement 100 fois plus concentré que l'autre.*

Une autre possibilité pour déplacer l'équilibre consiste à retirer en permanence une espèce du milieu réactionnel, pour que le quotient réactionnel reste en permanence inférieur à la constante d'équilibre. C'est le principe du montage de Dean-Stark, dont le fonctionnement sera détaillé en deuxième année (TRF 10), qui élimine l'eau du milieu réactionnel.



L'acide utilisé pour catalyser la réaction est l'acide paratoluènesulfonique ou APTS<sup>5</sup> :



### 💡 Complément

*Un avantage d'utiliser un diol plutôt que deux molécules d'alcool est que la constante d'équilibre généralement plus élevée, pour des raisons entropiques.*

La réaction inverse de l'acétalisation est l'hydrolyse de l'acétal. Pour la réaliser l'acétal est mis en présence d'une grande quantité d'eau, avec un catalyseur acide. Les espèces intermédiaires sont les mêmes.

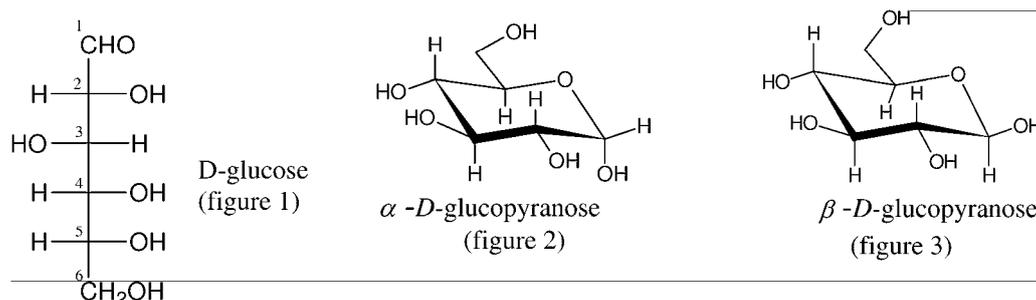
**Application 20** Proposer un mécanisme d'hydrolyse d'acétal.

### ♥ A retenir

L'acétalisation est une réaction équilibrée, effectuée sous catalyse acide (APTS). Un déplacement est effectué en éliminant l'eau du milieu réactionnel à l'aide d'un montage de Dean-Stark.

## III.3. Hémiacétalisation du glucose

Comme de nombreux sucres, le glucose existe sous plusieurs formes en équilibre les unes avec les autres<sup>6</sup> :



Les formes glucopyranose sont des hémiacétals, c'est-à-dire des composés comportant un atome de carbone lié à OH d'une part et OR d'autre part.

Le passage de la forme ouverte glucose à une forme fermée est une réaction d'hémiacétalisation, c'est-à-dire la première partie de la réaction d'acétalisation. Cette réaction est régiosélective, la formation d'un cycle à 6 atomes étant privilégié par rapport à ceux à 5 atomes ou moins.

**Application 21** Représenter en structure plane l'hémiacétal obtenu avec formation d'un cycle à 5 atomes.

5. Par Edgar181 — Travail personnel, Domaine public, <https://commons.wikimedia.org>

6. Figure extraite de l'énoncé G2E 2005

La forme  $\alpha$  et la forme  $\beta$  du glucopyranose sont en équilibre, favorable à la forme  $\alpha$  (effet dit anomère). Le passage de l'une à l'autre est permis par le fait que la réaction d'hémiacétalisation est renversible.

**Application 22** Préciser la relation de stéréoisomérisation entre formes  $\alpha$  et  $\beta$ .

**Application 23** Proposer un mécanisme de passage de la forme  $\beta$  à la forme  $\alpha$ .

## Corrections

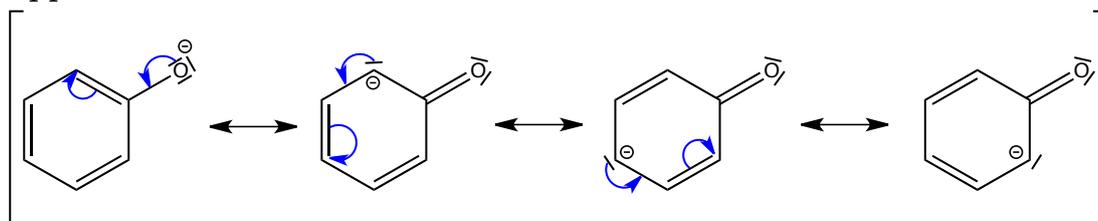
**Application 1** Phénol + Bromoéthane

**Application 2** Mécanisme de type  $S_N2$  car le bromoéthane est primaire, et que le carbocation intermédiaire de la  $S_N1$  ne présente pas de stabilisation particulière. La  $S_N$  est suivie d'une réaction acido-basique pour obtenir le produit.

**Application 3** Equation de réaction :  $RO^- + H_2O = ROH + HO^-$

Constante d'équilibre :  $K^\circ = 10^{17-14,0} = 10^3$

**Application 4**



**Application 5** Equation de réaction :  $PhOH + HO^- = PhO^- + H_2O$

Constante d'équilibre :  $K^\circ = 10^{14,0-10} = 10^4$

**Application 6** L'iodométhane étant nulnaire, il n'y a pas d'atome d'hydrogène en position  $\beta$ , donc pas d'élimination possible.

**Application 7** Propène

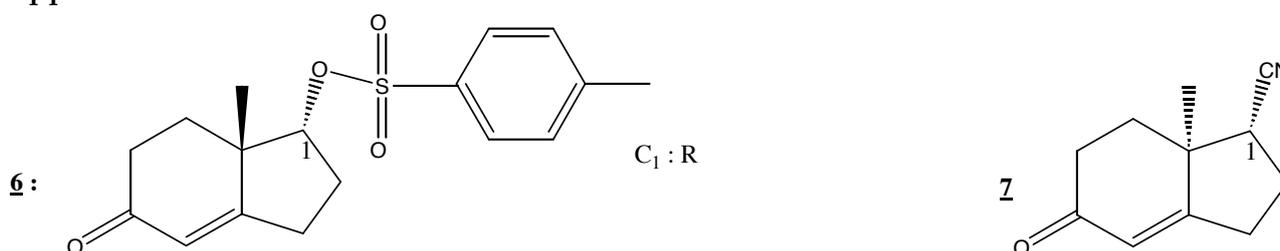
**Application 9** Méthoxyméthane, éthoxyéthane, méthoxyéthane

**Application 10** Réactif : Solution concentrée de HBr. Mécanisme de substitution nucléophile (*non représenté ici*). Produit parasite : (2R)-2-bromopentane par  $S_N1$ .

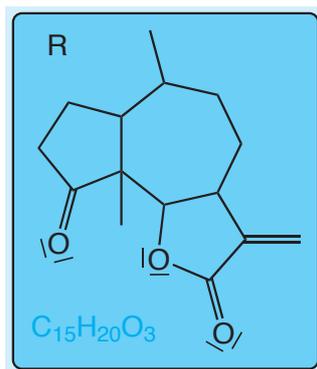
**Application 12** (E)-3-méthylpent-2-ène

**Application 13** L'éthoxyéthane (ou éther diéthylique).

**Application 14**



**Application 15** Le composé **R** est obtenu par réaction d'élimination sur le tosylate formé.

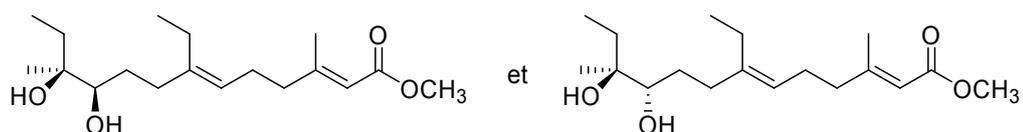


Remarque 1 : Cette élimination est favorisée par la formation d'un système conjugué.

Remarque 2 : Il n'est pas très courant de former des doubles liaisons carbone-carbone exocyclique, voici donc une méthode !

### Application 16

- Lors de la réaction avec le tétrahydroborate de sodium l'atome de carbone de la fonction cétone devient asymétrique. Les deux stéréoisomères sont :



Ces composés sont diastéréoisomères.

- Le chlorure de tosylé réagit probablement plutôt sur l'alcool secondaire moins encombré. Le méthanolate de sodium déprotone la fonction alcool restante ce qui ouvre la voie à une substitution nucléophile intramoléculaire.*

### Application 22 Diastéréoisomères