

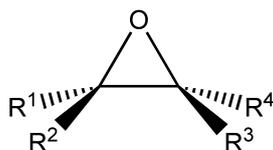
Chapitre ORG 12

Synthèse et réactivité des époxydes

Sommaire

- I. Synthèse des époxydes**
 - I.1. Des agents époxydants : les peroxyacides
 - I.2. Vitesse de réaction
 - I.3. Cas des polyènes
 - II. Ouverture d'époxyde par l'ion hydroxyde**
 - II.1. Mécanisme en milieu basique
 - II.2. Régiosélectivité
 - II.3. Stéréosélectivité
 - III. Ouverture d'époxyde par un organomagnésien**
-

On s'intéresse dans ce chapitre à la famille des époxydes, composés qui comportent un cycle à 3 atomes : deux de carbone et un d'oxygène.

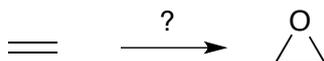


Le plus simple d'entre eux, avec $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$, est parfois simplement appelé "époxyde".

I. Synthèse des époxydes

I.1. Des agents époxydants : les peroxyacides

La synthèse des époxydes peut être effectuée à partir des alcènes de même chaîne carbonée.

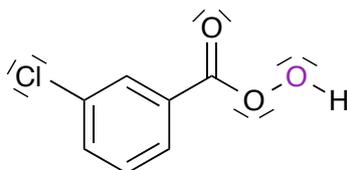


Industriellement, cette réaction peut être réalisée par le dioxygène de l'air avec un catalyseur d'argent à température élevée. Ce n'est pas la stratégie de synthèse utilisée au laboratoire. Il va donc nous falloir trouver un réactif organique qui permet cet ajout d'oxygène.

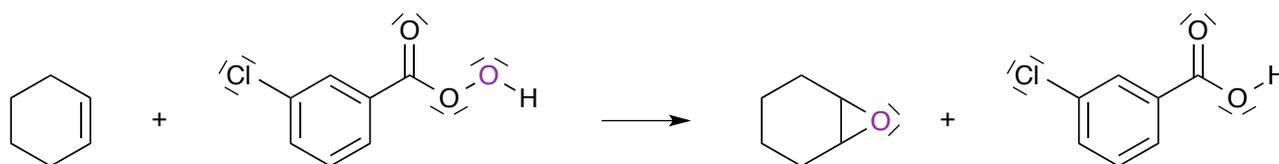
En chimie organique, les alcènes réagissent comme nucléophiles, comme nous l'avons vu dans le chapitre ORG 11. Or les atomes d'oxygène réagissent également comme nucléophiles, de manière générale. La transformation s'annonce donc compliquée.

Une première méthode consiste à se dire qu'un époxyde ressemble à un éther-oxyde, qui peut être produit par substitution nucléophile d'un alcoolate sur un composé halogéné, par exemple en déprotonant le 2-bromoéthan-1-ol. Cette méthode par substitution nucléophile intramoléculaire a été abordée dans le chapitre ORG 03.

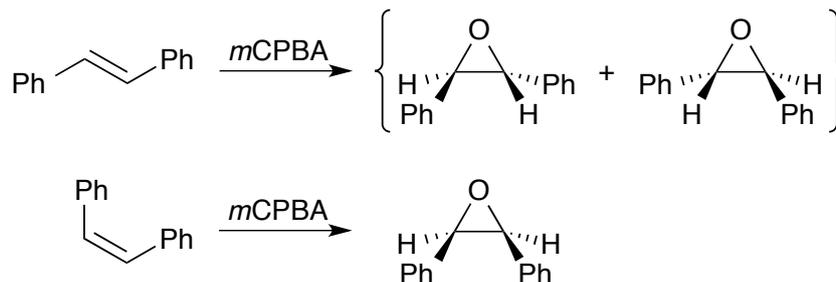
La seconde méthode consiste à trouver un réactif possédant un atome d'oxygène électrophile. L'astuce consiste à utiliser une liaison oxygène-oxygène, suffisamment faible énergétiquement. Le réactif de choix en laboratoire est l'**acide *mé*ta-chloroperbenzoïque**, abrégé **mCPBA**, représenté figure suivante. Il appartient à la famille des **peroxyacides**, ou **peracides**, RCO_3H .



C'est l'atome d'oxygène relié à l'hydrogène qui est électrophile, et qui sera transféré à l'alcène. Le sous-produit formé lors de la réaction d'**époxydation** est l'acide carboxylique correspondant au peroxyacide, soit ici l'acide *mé*ta-chlorobenzoïque. L'équation de réaction est indiquée figure suivante sur l'exemple du cyclohexène. Expérimentalement, le traitement du milieu réactionnel consiste en un lavage basique pour former le carboxylate soluble en phase aqueuse.



Les deux liaisons carbone-oxygène sont créés dans la même étape, la stéréochimie éventuelle de l'alcène se retrouve donc dans le produit (il n'y a pas de rotation possible autour de la liaison carbone-carbone). La réaction est **stéréospécifique**, comme le montre la figure suivante sur l'exemple du stilbène.



Application 1 Représenter le(s) produit(s) obtenu(s) par époxydation du (*E*)-but-2-ène.

♥ A retenir

L'époxydation directe des alcènes peut s'effectuer à l'aide d'un peroxyacide comme l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (*mCPBA*).

I.2. Vitesse de réaction

Au cours de l'époxydation l'alcène réagit en tant que nucléophile, et le *mCPBA* comme électrophile. La réaction doit donc être d'autant plus facile que la double liaison carbone-carbone est enrichie en électrons. Or les substituants alkyles ont cet effet. La double liaison carbone-carbone doit alors être d'autant plus réactive qu'elle est substituée.

C'est effectivement ce qui est observé expérimentalement, comme montré par les constantes de vitesse relatives $k_{\text{rel}} = \frac{k_{\text{alcène}}}{k_{\text{éthène}}}$ du tableau suivant¹.

Alcène				
k_{rel}	1	24	500	6500

Application 2 Quel sera *a priori* l'alcène le plus facilement époxydé par le *mCPBA* : le but-1-ène ou le cyclohexène ?

1. Valeurs issues de *Chimie organique*, J. Clayden *et al.*, De Boeck, 2003, p. 507

♥ A retenir

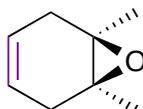
La réaction d'époxydation avec le *m*CPBA est d'autant plus facile que la double liaison carbone-carbone est enrichie en électrons, notamment par la substitution par des chaînes alkyles.

I.3. Cas des polyènes

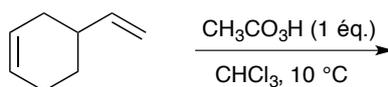
Le fait que la vitesse de réaction dépende de la substitution nous permet de prévoir sur quelle liaison le *m*CPBA va préférentiellement réagir, sur une molécule qui en possède plusieurs (un polyène). Considérons ainsi le 1,2-diméthylcyclohexa-1,4-diène représenté figure suivante.



En présence de la même quantité de *m*CPBA, une seule liaison double carbone-carbone va réagir : la plus substituée (quatre substituants contre deux). C'est effectivement ce qui est observé expérimentalement, le produit étant celui représenté figure suivante.

**Application 3**

D'après K.P.C. Vollhardt et N.E. Schore, *Traité de chimie organique*, 4^{ème} éd., De Boeck, 2004
 Quel est le produit formé par la réaction suivante ?



(1 éq. signifie 1 équivalent, c'est-à-dire qu'il y a autant de peroxyacide que de diène)

♥ A retenir

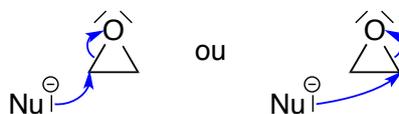
La double liaison carbone-carbone d'un polyène la plus réactive vis-à-vis d'un peroxyacide est la plus riche en électrons, généralement la plus substituée.

II. Ouverture d'époxyde par l'ion hydroxyde

Le cycle à trois atomes conduit les époxydes à être réactifs (plus que les éthers-oxydes) : le cycle est dit **tendu** du fait des angles entre liaisons proches de 60°, loin de la valeur optimale pour des atomes de carbone tétraédriques, proche de 109° (VSEPR). Les époxydes sont donc des intermédiaires de synthèse assez réactifs.

II.1. Mécanisme en milieu basique

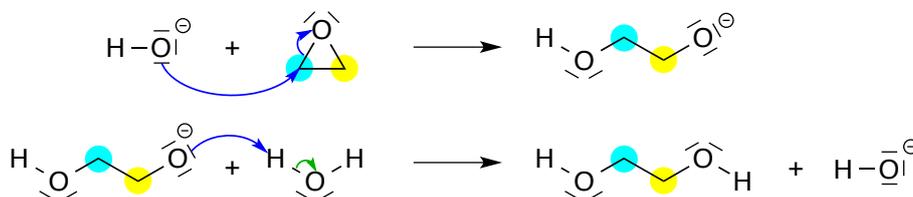
Les époxydes sont réactifs par les deux atomes de carbone du cycle, qui sont les sites électrophiles, du fait de la polarisation des liaisons carbone-oxygène. **Les époxydes réagissent donc avec des nucléophiles.**



💡 Complément

Cette ouverture est notamment facilitée en milieu acide, puisque l'atome d'oxygène se protone, ce qui fragilise les liaisons carbone-oxygène. Or lors de l'époxydation par un peroxyacide le sous-produit est un acide carboxylique. Il faut donc éviter que cet acide carboxylique protone l'époxyde juste formé, ce qui pourrait provoquer sa destruction par un nucléophile faible présent dans le milieu. Pour cela, la réaction d'époxydation est effectuée en présence d'une base comme l'ion hydrogénocarbonate.

Les époxydes peuvent être ouverts en milieu basique, du fait de la nucléophilie des ions hydroxyde HO^- . Le mécanisme est de type $\text{S}_{\text{N}}2$, la seule particularité étant que le groupe partant reste fixé à la molécule par l'intermédiaire de l'autre atome de carbone, comme indiqué figure suivante.

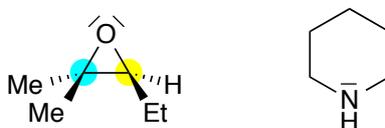


♥ A retenir

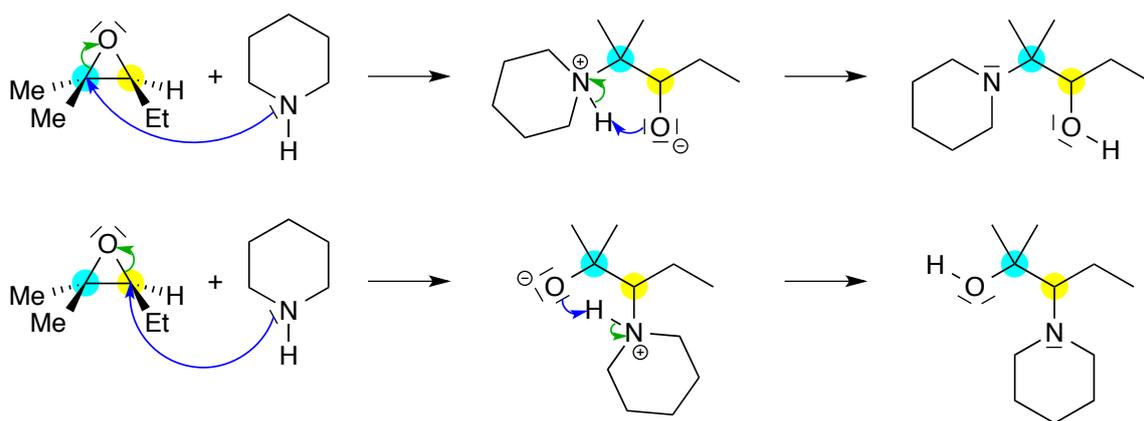
L'hydrolyse des époxydes en milieu basique conduit à la formation de diols. L'enchaînement époxydation / hydrolyse de l'époxyde permet d'obtenir des diols à partir des alcènes.

II.2. Régiosélectivité

Considérons le mélange de réactifs représenté figure suivante. L'époxyde est un électrophile, par les deux atomes de carbone mis en évidence. La pipéridine, à droite, est nucléophile par le doublet non liant de l'atome d'azote.



Les deux produits envisageables sont représentés figure suivante, avec le mécanisme conduisant à chacun d'entre eux. L'aspect stéréochimique n'est pas pris en compte ici.



Expérimentalement, seul le produit de la deuxième ligne est formé, avec un rendement de 100%². La réaction d'ouverture de l'époxyde est donc régiosélective : **le nucléophile réagit sur l'atome de carbone le moins substitué**, ce qui peut se comprendre par un plus faible encombrement stérique par exemple. Cette régiosélectivité est vérifiée lorsque le nucléophile réagit en milieu basique (ici la pipéridine est également une base).

Remarque

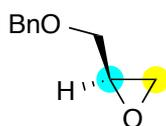
En milieu acide la régiosélectivité est généralement inversée, par formation d'un carbocation intermédiaire.

♥ A retenir

L'ouverture des époxydes en milieu basique s'effectue préférentiellement sur l'atome de carbone le moins encombré.

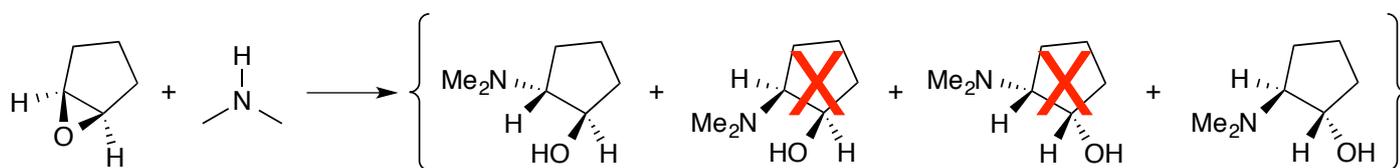
Application 4 D'après CCP PC 2010

Sur quel atome s'ouvre l'époxyde suivant, en milieu basique ? Justifier.



II.3. Stéréosélectivité

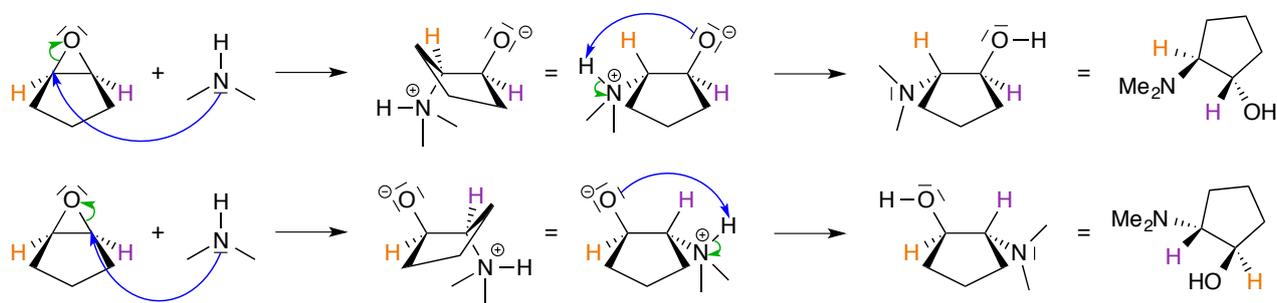
La réaction mise en jeu est une substitution nucléophile bimoléculaire (S_N2). Elle présente donc des propriétés de **stéréosélectivité**. Considérons la réaction représentée figure suivante³.



2. F.A. Carey et R.J. Sundberg, *Chimie organique avancée*, tome 2, 3^{ème} éd., De Boeck, 1996, page 636.

3. *Chimie organique*, J. Clayden et al., De Boeck, 2003, p. 514.

Le composé final possède au total quatre stéréoisomères, mais seuls deux sont formés par la réaction. Dans les deux stéréoisomères produits, l'atome d'azote et l'atome d'oxygène sont de part et d'autre du plan moyen du cycle. Cela signifie que l'amine a réagi en approchant de manière opposée à l'atome d'oxygène. La figure suivante met en évidence le mécanisme de formation des deux stéréoisomères.



Remarque

Les deux atomes de carbone sont autant réactifs l'un que l'autre du fait de leurs environnements identiques, il n'y a pas de régiosélectivité dans cet exemple.

Le point essentiel est que les atomes d'hydrogène sont initialement du même côté du cycle, mais sont finalement de part et d'autre. L'atome de carbone initialement relié à l'oxygène et finalement relié à l'atome d'azote subit une **inversion de configuration**, du fait du mécanisme de type S_N2 . Le nucléophile approche "du côté opposé au cycle".

Application 5 Prévoir, en tenant compte de la stéréochimie, les produits de la séquence époxydation / ouverture de l'époxyde par l'eau, dans le cas du (*E*)-but-2-ène d'une part, et du (*Z*)-but-2-ène d'autre part.

Par rapport à l'alcène de départ, la séquence époxydation / ouverture de l'époxyde permet de placer un groupe hydroxyle de part et d'autre de la double liaison carbone-carbone. Il s'agit donc globalement d'une **anti-dihydroxylation**.

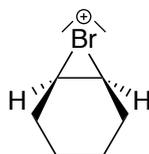
Complément

Il existe des méthodes pour effectuer des *syn*-dihydroxylation d'alcènes.

♥ A retenir

L'ouverture des époxydes est stéréosélective. Cela permet à la séquence époxydation / hydrolyse basique d'être une *anti*-dihydroxylation et fournir sélectivement certains diols.

Application 6 En raisonnant par analogie avec les époxydes, quel(s) produit(s) est (sont) obtenu(s) par réaction de l'ion bromure sur le composé suivant, appelé ion bromonium ?

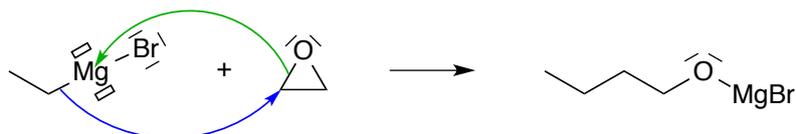


III. Ouverture d'époxyde par un organomagnésien

Considérons la réaction entre le bromure d'éthylmagnésium et l'oxacyclopropane (époxyde non substitué).

Application 7 Prévoir la structure du produit.

Le mécanisme de la réaction est représenté figure suivante. L'organomagnésien étant un nucléophile fort, il n'est pas nécessaire d'activer l'électrophilie de l'époxyde (un milieu acide détruirait en outre l'organomagnésien).



Un traitement acide permet ensuite de former le butan-1-ol (et des ions Mg^{2+} et Br^-). La réaction avec l'époxyde a donc permis d'obtenir **un alcool ayant deux atomes de carbone de plus que la chaîne carbonée initiale**.

Application 8 Quel organomagnésien faut-il utiliser pour former du 2-phényléthan-1-ol par réaction avec un époxyde ?

♥ A retenir

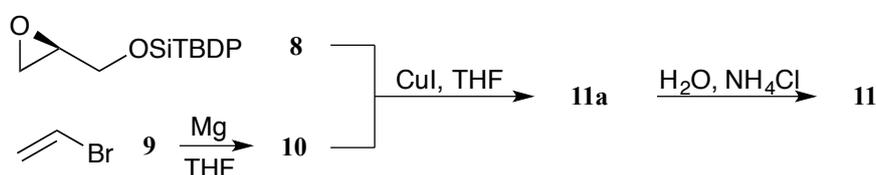
L'ouverture des époxydes par les organomagnésiens permet la synthèse d'alcools avec allongement de la chaîne carbonée principale de deux atomes.

⚠ Attention !

Il ne faut pas confondre les époxydes et les éther-oxydes. Les époxydes sont des cycles à deux atomes de carbone et un d'oxygène, qui réagissent avec les organomagnésiens. Les éther-oxydes ne sont pas réactifs avec les organomagnésiens, il s'agit même des solvants usuels des synthèses magnésiennes.

Nous avons ici considéré la réaction avec un époxyde symétrique, mais ce n'est pas nécessairement le cas. Dans ce cas se pose une question de la **régiosélectivité** : sur quel atome de carbone l'organomagnésien réagit-il ?

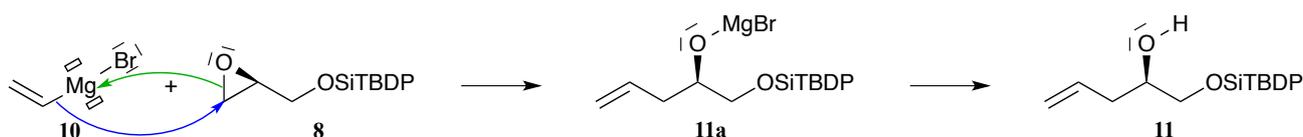
L'organomagnésien est un nucléophile fort, ce ne sont donc pas les effets électroniques qui prédominent : **l'organomagnésien réagit préférentiellement sur l'atome de carbone le moins encombré**. Intéressons-nous par exemple à cet extrait de l'épreuve de présélection des Olympiades Internationales de Chimie 2006.



”Sur le spectre IR de **11** est présente une bande d’absorption à $\sigma = 3430 \text{ cm}^{-1}$, large et intense. Une oxydation sélective de ce composé donne une cétone.

Dans la transformation mettant en jeu les composés **8** et **10** en présence d’iodure de cuivre(I), *tout se passe comme si* le composé **10** réagissait avec le composé **8**. Proposer un mécanisme schématique pour la réaction entre ces deux composés et en déduire la structure du composé **11**, en accord avec les données fournies.”

Ecrivons donc la réaction entre l’organomagnésien **10** et l’époxyde **8**, en effectuant l’ouverture nucléophile sur l’atome de carbone le moins encombré. Le schéma mécanistique est représenté figure suivante.



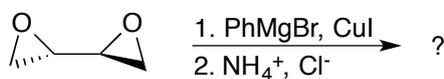
♥ A retenir

Lorsque l’époxyde est dissymétrique, l’organomagnésien réagit sur l’atome de carbone le moins encombré.

Application 9

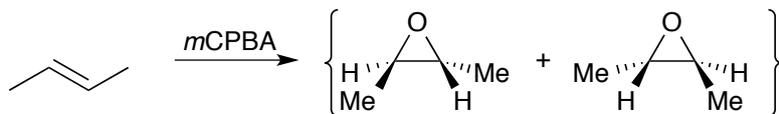
D’après M.A. Robbins *et al.*, *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 10, p. 297 (2004) ; Vol. 76, p.101 (1999)

Donner la structure du produit obtenu par la synthèse suivante.



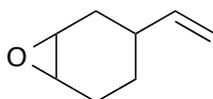
Corrections

Application 1



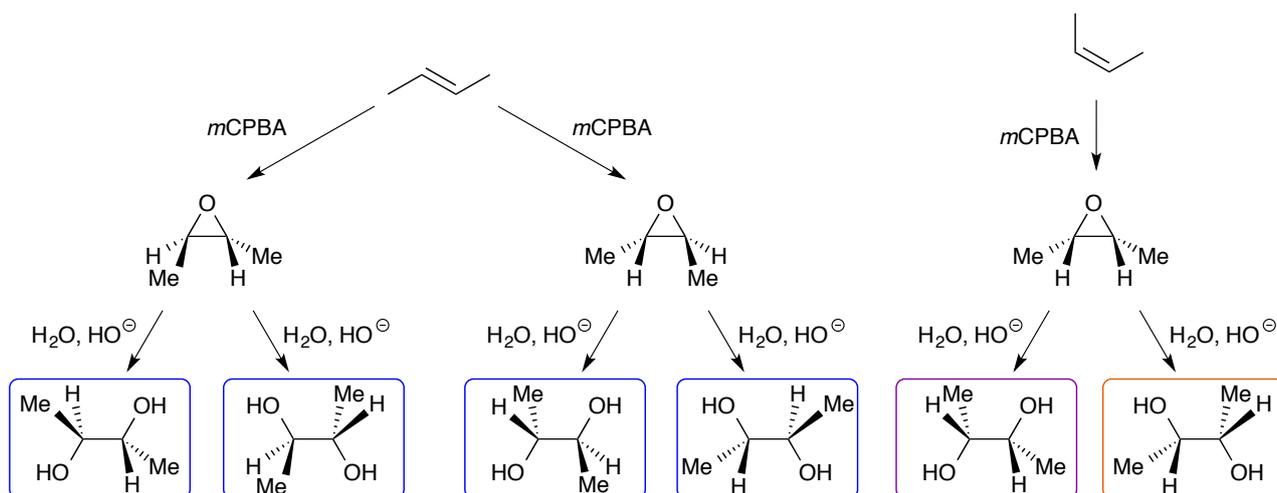
Application 2 La double liaison carbone-carbone du cyclohexène porte deux chaînes alkyles, alors que celle du but-1-ène une seule : c'est donc le cyclohexène qui réagit préférentiellement.

Application 3 Le produit est le suivant, formé avec un rendement de 86 %.

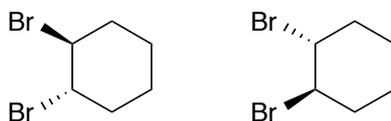


Application 4 Le nucléophile réagit sur l'atome de carbone de droite, moins encombré.

Application 5



Application 6 Selon que l'ion bromure réagit sur l'atome de carbone de gauche ou de droite le produit n'est pas le même. L'ouverture s'effectue dans tous les cas en *anti* : les atomes de brome sont de part et d'autre du plan moyen du cycle.



Application 8 Le bromure de phénylmagnésium convient pour effectuer cette synthèse.

Application 9

L'ouverture s'effectue pour chaque cycle sur l'atome de carbone le moins encombré.

