

→ manque Karach hydroboration  
↳ comme m le chimiste subtil ⊕ ~~ce~~ qu'autre chose

## 2 Régiosélectivité

Niveau: Licence

Pré-requis: OA - OM - méthode de Huckel - groupe électrodonneur/attracteur / contre ané / thermo / Diels Alder

Introduction :

Dans le cycle secondaire, durant leur apprentissage sur la stratégie de synthèse les élèves apprennent à protéger/déprotéger certaines fonctions. La seconde étape est, toujours dans un soucis d'anticipation, et de stratégie de synthèse, de réfléchir à l'utilisation de réactif réagissant préférentiellement sur un site d'un autre réactif ~~parmi plusieurs~~. C'est la régiosélectivité.

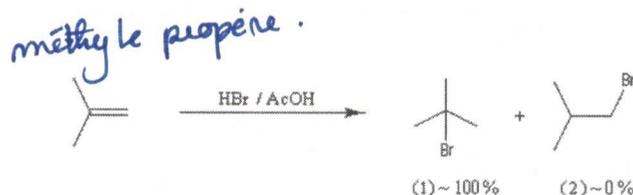
chimio → 2 OH → seul.  
regio → seul & unique fct  
stereo

### I) Fonctionnalisation d'une liaison double

#### 1) Hydroboration d'un alcène

#### Résultats expérimentaux

La réaction entre HBr dissous dans l'acide éthanoïque et le méthylpropène à 20 °C donne essentiellement du 2-bromo-2-méthylpropane (1) et seulement des traces de 1-bromo-2-méthylpropane (2).



### Mécanisme

Il s'agit d'un mécanisme par stades.

1- Une petite quantité d'hydrogène est dissociée dans le solvant :



2- La réaction électrophile de la double liaison sur le proton conduit à la formation d'un carbocation. C'est l'étape cinétiquement déterminante de la réaction.



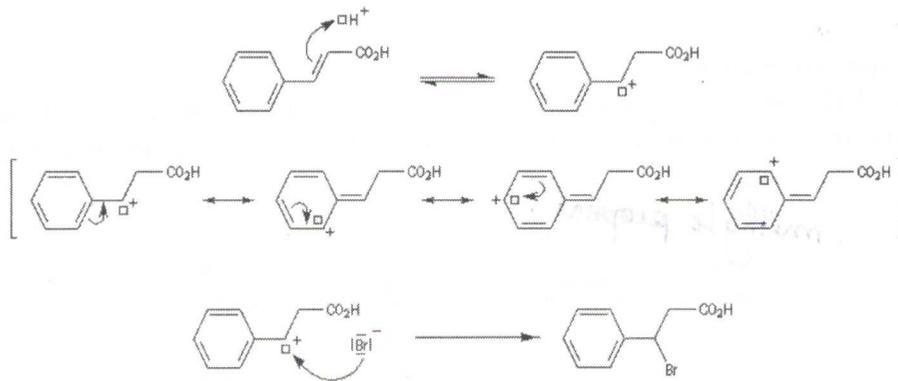
carbocation déterminé

3-La réaction entre le carbocation et l'ion bromure nucléophile s'effectue dans une seconde étape. Elle peut avoir lieu indifféremment sur l'une ou l'autre face de l'atome de carbone trigonal. La réaction n'est donc pas stéréosélective.



(étape rapide)

La régiosélectivité s'explique par la formation du carbocation le plus stable.



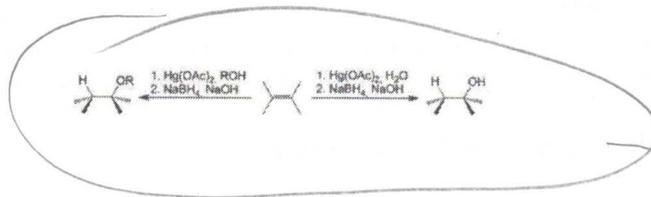
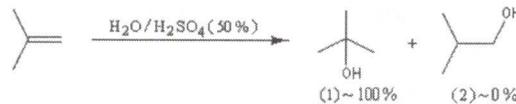
KARACH (projeté KARACH)

## 2) Hydratation d'un alcène

### Résultats expérimentaux

L'addition d'eau sur un composé éthylénique s'appelle hydratation. Elle conduit à la formation d'un alcool. Avec les alcènes substitués qui forment facilement des carbocations, il suffit d'utiliser un acide dilué. L'ion  $H^+$  est alors un catalyseur de la réaction :

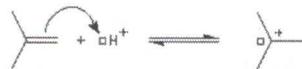
Rem : Lorsque le substrat éthylénique est dissymétrique. La réaction est fortement régiosélective.



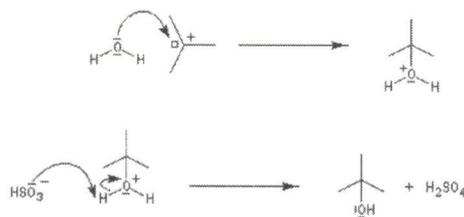
### Mécanisme:

Il ressemble beaucoup à celui décrit pour l'addition de HBr. Il s'agit d'un mécanisme par stades. On peut regarder cette réaction comme la réaction inverse de la déshydratation des alcools.

1-Raisonnons dans le cas du méthylpropène. La première étape est l'attaque électrophile de la double liaison sur un proton servant de catalyseur. Elle conduit à la formation d'un carbocation. C'est l'étape cinétiquement déterminante.



2-La réaction entre le carbocation et l'eau a lieu dans une deuxième étape rapide.



La régiosélectivité s'explique, comme dans le cas de l'addition de HBr, par la formation du carbocation le plus stable. L'hydratation telle que nous venons de la décrire n'est pas un procédé utilisé en synthèse. On préfère utiliser l'oxymercuration qui est beaucoup plus régiosélective et non sujette aux réactions de transpositions.

### 3) Règle de Markovnikov

**Nature du contrôle** Le problème se pose de savoir si la régiosélectivité observée est le fruit d'un contrôle cinétique ou d'un contrôle thermodynamique de la réaction. Il est possible d'étudier l'équilibre entre les dérivés halogénés P1 et P2 et la constante de cet équilibre a été déterminée expérimentalement. On trouve :  $K = 4,5$ . Si la réaction était sous contrôle thermodynamique on obtiendrait une quantité non négligeable du produit P2 compte-tenu de cette valeur de K. Plus précisément, on aurait les pourcentages suivants :



Expérimentalement, on constate l'absence quasi totale de P2. Une telle régiosélectivité ne peut donc pas résulter d'un contrôle thermodynamique. On doit par conséquent conclure à un contrôle cinétique de la réaction. Du fait de ce contrôle, les pourcentages de produits s'expliquent en comparant les énergies des états de transition pour l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme.

### Généralisation de la règle de Markovnikov

L'expérience montre que de nombreuses additions de réactifs dissymétriques s'effectuent sous contrôle cinétique par un mécanisme ionique impliquant un carbocation ou un ion positif ponté. En plus de l'addition des hydracides et de l'hydratation déjà cités citons l'addition de dérivés interhalogénés comme ICl ou des acides hypohalogéneux (ClOH, BrOH). Schématisons par Ad - Hd+ le réactif dissymétrique. La règle de Markovnikov peut être généralisée :

**Lors de l'addition de AX sur un composé éthylénique dissymétrique, X- se fixe préférentiellement sur l'atome de carbone qui stabilise le mieux une charge positive.**

L'atome de carbone qui stabilise le mieux une charge positive est celui qui est substitué par le plus grand nombre de groupes alkyles.

#### 4) Substitution Electrophile aromatique

##### Résultats expérimentaux

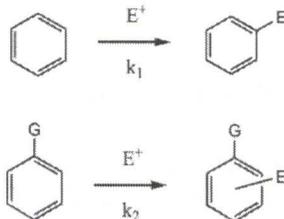
G	vitesse relative	pourcentage d'isomère		
		ortho	méta	para
OH	$10^3$	40	< 2	58
CH <sub>3</sub>	25	58	4	38
t-Bu	16	12	8	80
H	1	-	-	-
CH <sub>2</sub> Cl	0,71	32	15,5	52,5
Cl	$3,3 \times 10^{-2}$	31	< 0,2	69
COOEt	$3,7 \times 10^{-3}$	24	72	4
CF <sub>3</sub>	$2,6 \times 10^{-3}$	6	91	3
NO <sub>2</sub>	$6 \times 10^{-8}$	5	93	2
N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	$1,2 \times 10^{-4}$	0	100	0

aromatique pas plusieurs double liason.

Concentrons nous sur G = CH<sub>3</sub> et G = COOEt

Interprétation:

- **Aspect cinétique** : Notion de substituant activant / désactivant :



- Si  $k_1 < k_2$  : le groupe a accéléré la réaction par rapport au cas du benzène : il a rendu le cycle plus nucléophile. Son effet est qualifié d'**activant**.
- Si  $k_1 > k_2$  : le groupe a ralenti la réaction par rapport au cas du benzène : il a rendu le cycle moins nucléophile. Son effet est qualifié de **désactivant**.

Le groupement -CH<sub>3</sub> est un groupe électrodonneur et donc considéré comme cinétiquement activant. G = COOEt est lui considéré comme désactivant.

On écrit les différents intermédiaires de Wheland possible pour G = CH<sub>3</sub>:

dessin

Encore une fois c'est le carbocation le plus stable que sera favorisé.

1 seule attaque & projeter les 3

↳ exp nitro toluène en fait ce qu'on met en premier on peut mesurer.

Ici le méta et para. Car charge et nombre de forme mésomère

Si on fait de même avec le groupement COOEt attracteur on aura l'intermédiaire de Wheland le plus stable quand la substitution se fait en méta.

En généralisant ces règles empirique on obtient les règle de Holleman énoncées en 1910)

### Interprétation:

- On constate trois situations = règles de Holleman :

	Exemples	Effet cinétique	Régiosélectivité
<b>G = électrodonneur</b>	-OH -CH <sub>3</sub> -tBu (= -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	Activant	Ortho et Para
<b>G = électroattracteur</b>	-NO <sub>2</sub> -CF <sub>3</sub> -CO-OEt	Désactivant	Méta
<b>G = halogène</b>	-Cl -Br -I	Désactivant	Ortho et Para

### Nitration du benzoate de méthyle - Chavanne

projection Protocole + sous hotte et gants attention +++ car acide très concentré.  
agitation a température ambiante -> jaune

qte ÷ 2

Acide sulf → acide nitrig  
pur. (car déjà une solup)

a faire devant le jury :

recristallisation :

introduire le min solide dans un minimum de solvant (éthanol et non méthanol pour des raisons de sécurité).

Chauffer légèrement pour terminer la dissolution.

Laisser refroidir on observe un solide jaune pale se former

Filter sur buchner

Point de fusion sur un morceau déjà recristallisé et séché.

! banc Kofler bien l'alumer avant pour qu'il soit à bonne température.

ne pas trop en mettre dessus

Enlever les gants

T<sub>fusth</sub> = 78°C

T<sub>fustrouvé</sub> = 80°C

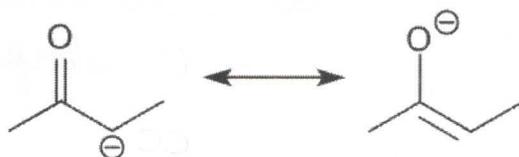
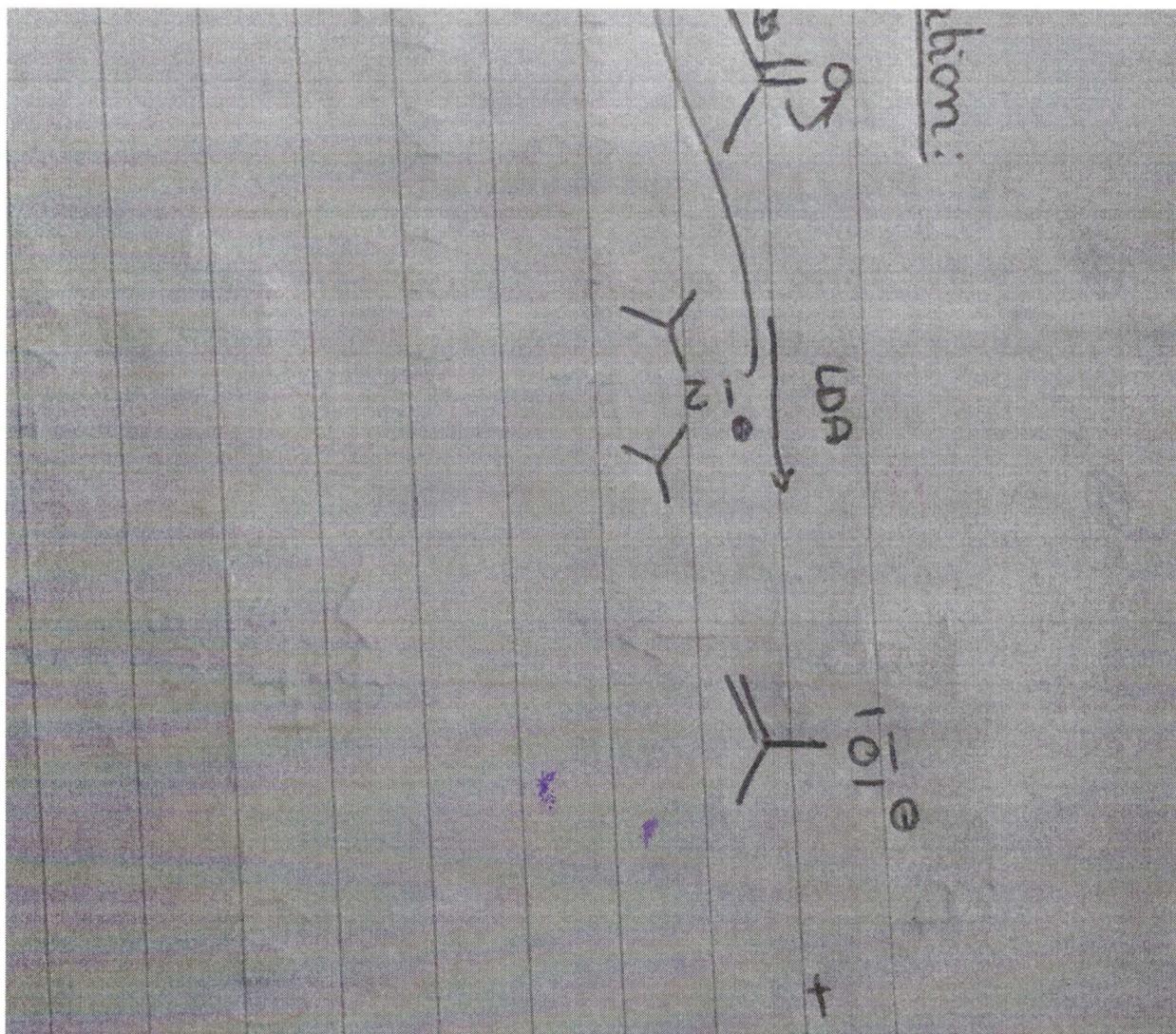
UV / RMN

pas à cause de l'eau  
ms la pièce est trop froide

mélange fond  
fr ⊕ bas que les 2 pures  
mélange

II) Réactivité des énolates avec des électrophiles  
1) Formation et structure de l'énolate

faire plutôt thermo/cinétique  
car ça L<sub>3</sub> ↓ L<sub>2</sub>.  
Büchener



deux possibilités : O- alkylation ou C- alkylation  
dépend de la nature de l'électrophile.

2) Nature de l'électrophile

ne pas utiliser HSAB mais les hauteur HO BV

Electrophile caractérisé par  
la BV / Nucleophile par sa HO

⊖ → BV "basse" réagira avec une HO  
haute (minimisation de  $\Delta E$ )  
⇒ contrôle orbitalaire

⊖ → Si BV "haute" et HO "basse"  
⇒ contrôle de charge.

Contrôle de charge



Sur l'oxygène

⇒ O-alkylation  
↳ avec Si

Contrôle orbitalaire



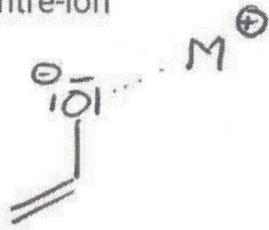
Sur le carbone

⇒ C-alkylation

CO

Effet de solvant

Taille contre-ion



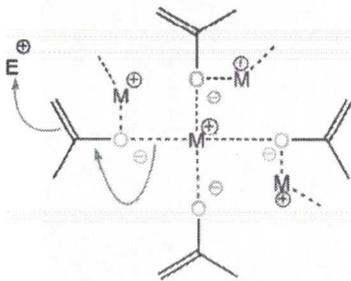
si  $M^+$  "collant" (ex  $Li^+$ )

→ C-réaction

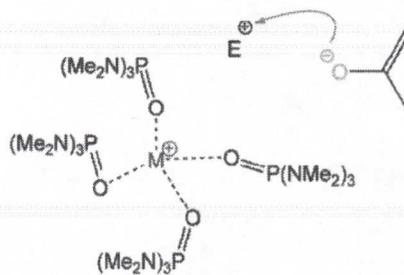
si  $M^+$  "peu collant" (ex  $K^+$ ,  $NR_4^+$ )

→ O-réaction

solvant peu polaire



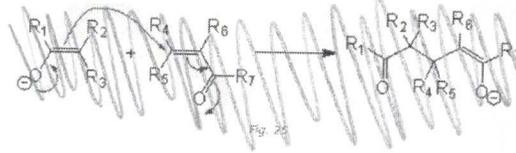
solvant polaire (HMPA)



( 3) Réaction de Michael )

ne pas mettre car pas de voisinité  
endolite

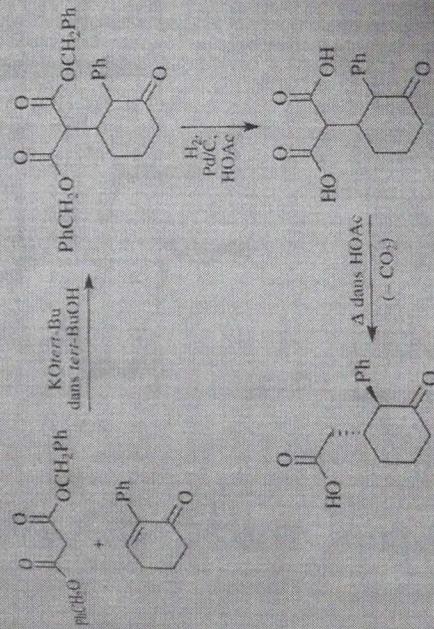
L'addition de Michael est une réaction très important, elle se fait entre une cétone conjuguée ( $\alpha,\beta$  - insaturé), et une forme énol obtenue par EtONa par exemple.



10.6 Addition de Michael des énolates 383

**Figure 10.59**

Addition de Michael sur une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée. La séquence de réactions présentée produit, en fin de compte, l'addition 1,4 d'acide acétique sur la cétone insaturée (pour l'étape 2 : voir fig. 14.44; mécanisme de l'étape 3 : fig. 10.24). Les stéréoisomères produits ne sont pas représentés dans les étapes 1 et 2. La 3<sup>e</sup> étape comprend, en plus d'une décarboxylation, une épimérisation en  $\alpha$  par catalyse acide sur le groupe carbonyle. Cette dernière a provoqué un équilibre entre les cyclohexanones isomères *cis* et *trans* conduisant majoritairement au produit



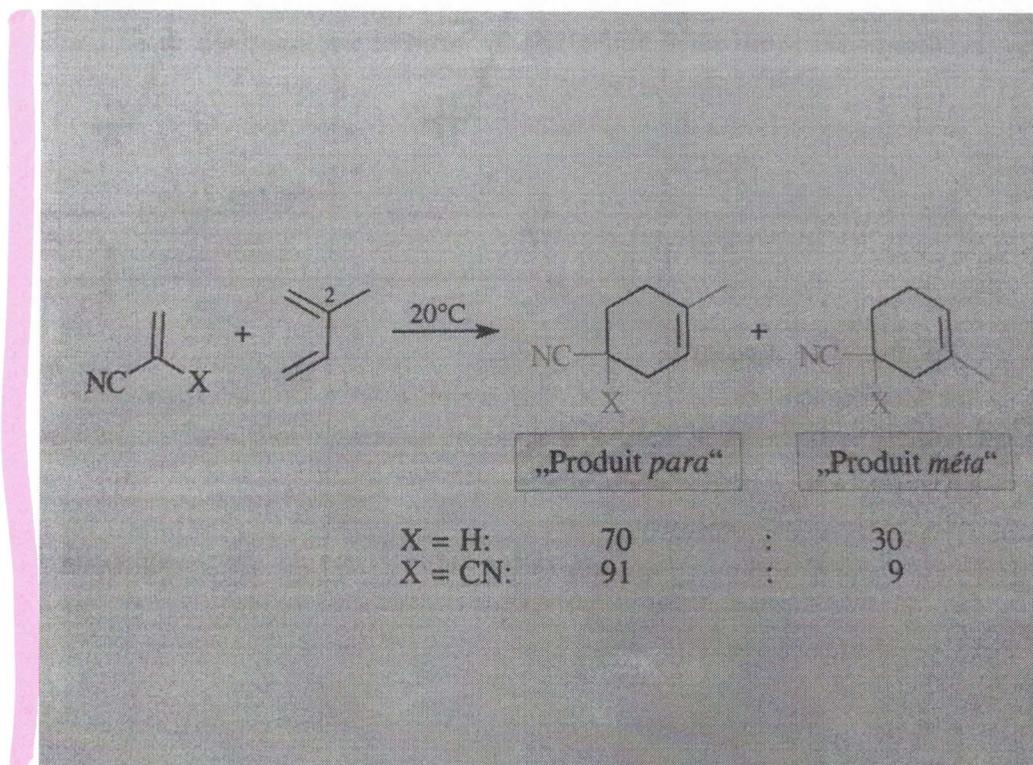
Le produit se forme ensuite par protonation sous sa forme neutre stable.

Au nombre des oléfines substituées par un groupe électrotracteur, sur peuvent être effectuées des additions de Michael de ce type, il y a les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées (fig. 10.59), les esters  $\alpha,\beta$ -insaturés (fig. 10.60) ou les nitriles  $\alpha,\beta$ -insaturés (fig. 10.61). Les produits de réaction que l'on peut obtenir sont des composés ditra-

III) Reaction de Diels-Alder

## 1) Resultats expérimentaux

Les réactions de Diels-Alder avec les diénophiles et/ou avec des diènes symétriquement substitués donnent des cycloadduits qui doivent être homogènes de constitution. En revanche, à p. d'une réaction de D-A entre un diénophile et un diène non symétriquement substitués peuvent se former deux cycloadduits isomères de constitutions. S'in n'en apparait qu'un seul d'entre eux, la réaction de DA est régioselectiv.



On note que la régioselectivité augmente quand le diénophile porte deux électroattracteurs sur le même C (gémiaux).

## 2) Interprétations

On notes que par symétrie la HO du dièneophile va réagique avec la BV du diène et vis versa. Ce qui donne deux interactions à 2 électrons donc stabilisantes.

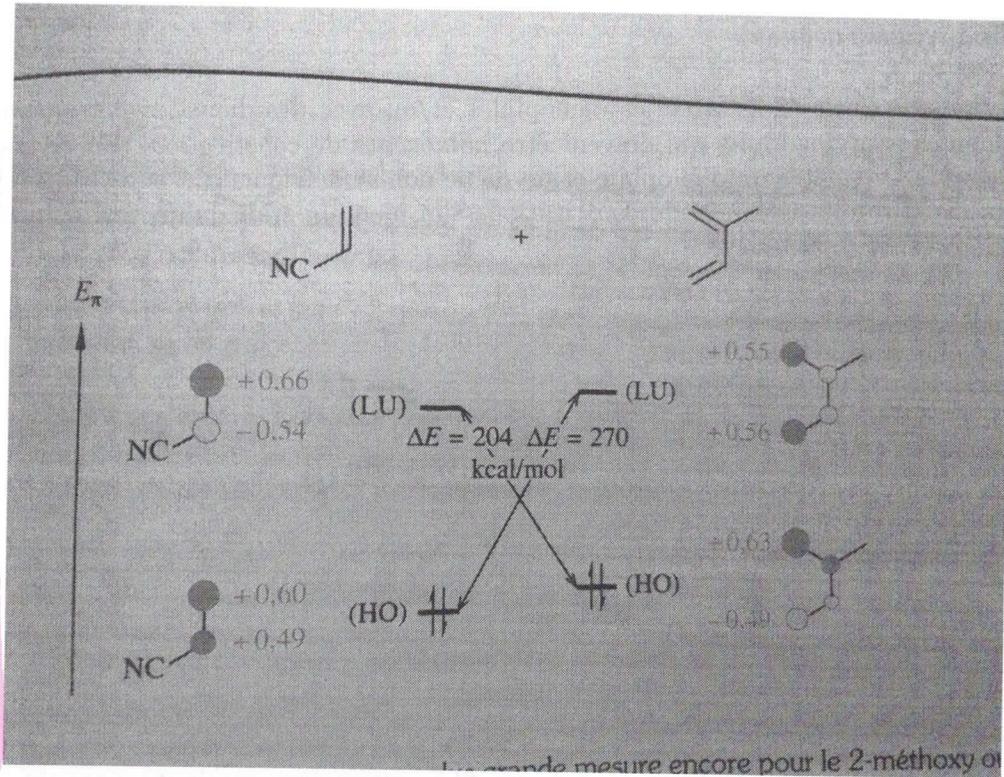
L'ajout un CN sur une C1 :

- Diminue le coefficient sur le carbone 1.
- Stabilise la HO (  $\Delta E$  augmente )
- Stabilise la BV (  $\Delta E$  diminue )

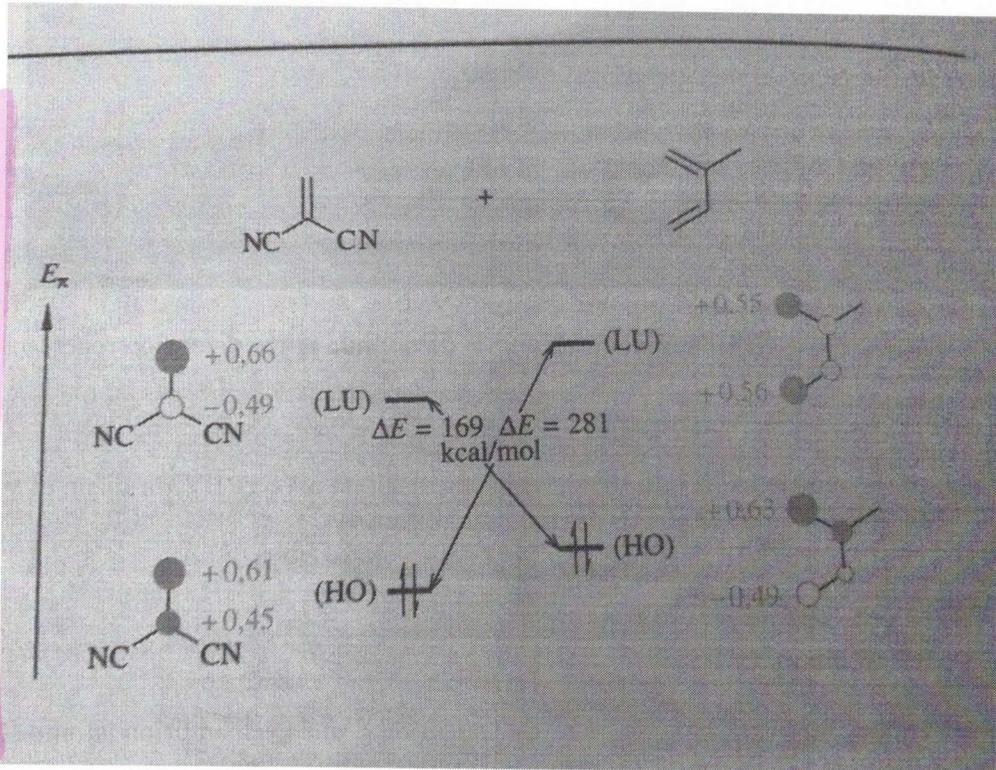
La stabilisation énergétique  $\Delta E_{ET}$  de l'état de transition d'une cycloaddition en une étape par les interactions d'orbitales frontières est donnée par l'équation:

$$\Delta E_{ET} = \frac{(c_{1HOI} \cdot c_{1BVI} + c_{2HOI} \cdot c_{2BVI})^2}{E_{HOI} - E_{BVI}} + \frac{(c_{1BVI} \cdot c_{1HOII} + c_{2BVI} \cdot c_{2HOII})^2}{E_{HOII} - E_{BVI}} \quad (1)$$

*Propriété*



La grande mesure encore pour le 2-méthoxy o



avec :

I le dièneophile et II le diène.

$c_{1HOI}$  coefficient sur le carbone 1 de la HO du dièneophile

détailler un calcul !

un seul CN sur le C1

$$\Delta E_{ETPARA} \propto -3,6 \cdot 10^{-3} \text{ (kcal/mol)}^{-1}$$

$$\Delta E_{ETMETA} \propto -3,5 \cdot 10^{-3} \text{ (kcal/mol)}^{-1}$$

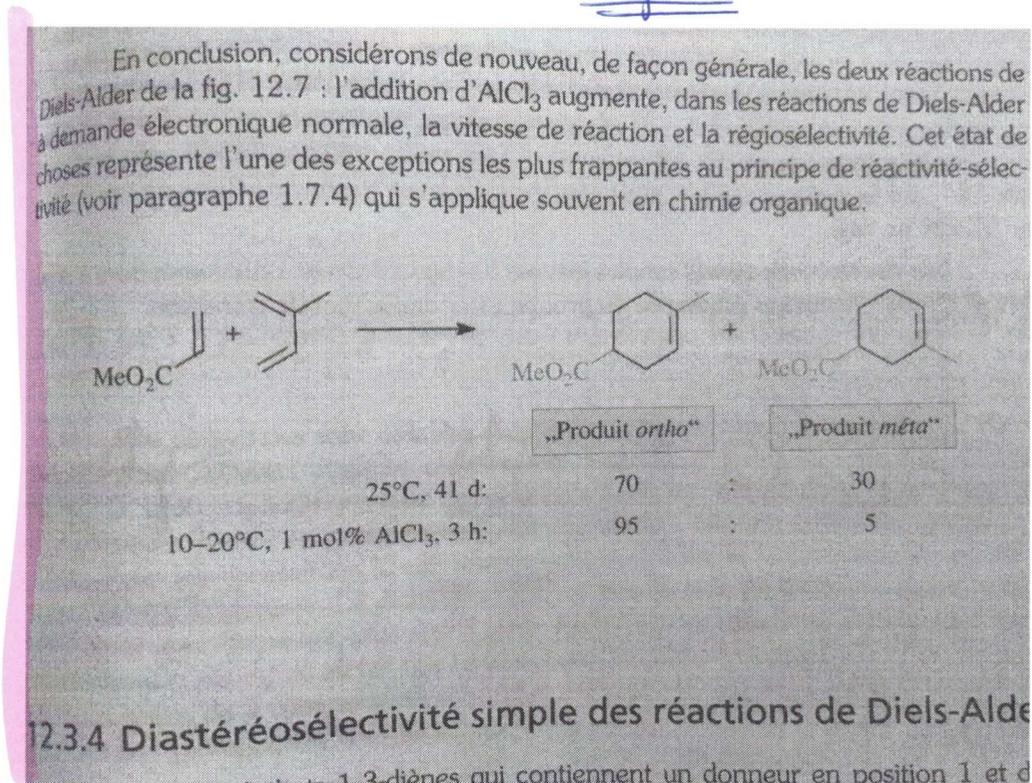
Deux CN sur C1

$$\Delta E_{ETPARA} \propto -3,8 \cdot 10^{-3} \text{ (kcal/mol)}^{-1}$$

$$\Delta E_{ETMETA} \propto -3,2 \cdot 10^{-3} \text{ (kcal/mol)}^{-1}$$

Plus interaction HO/BV importante -> plus différence de valeur des coeff (CLOA) sur atome importante -> plus la régiosélectivité est grande.

3) DA avec addition d'un acide de Lewis - ~~Si temps~~ A faire



Conclusion :

Une fois que la régiosélectivité est maîtrisée, ce qui est loin d'être simple, vient la question de la stéréosélectivité. Comment introduire un groupement sur un carbone pro-chiral de la façon souhaité ?

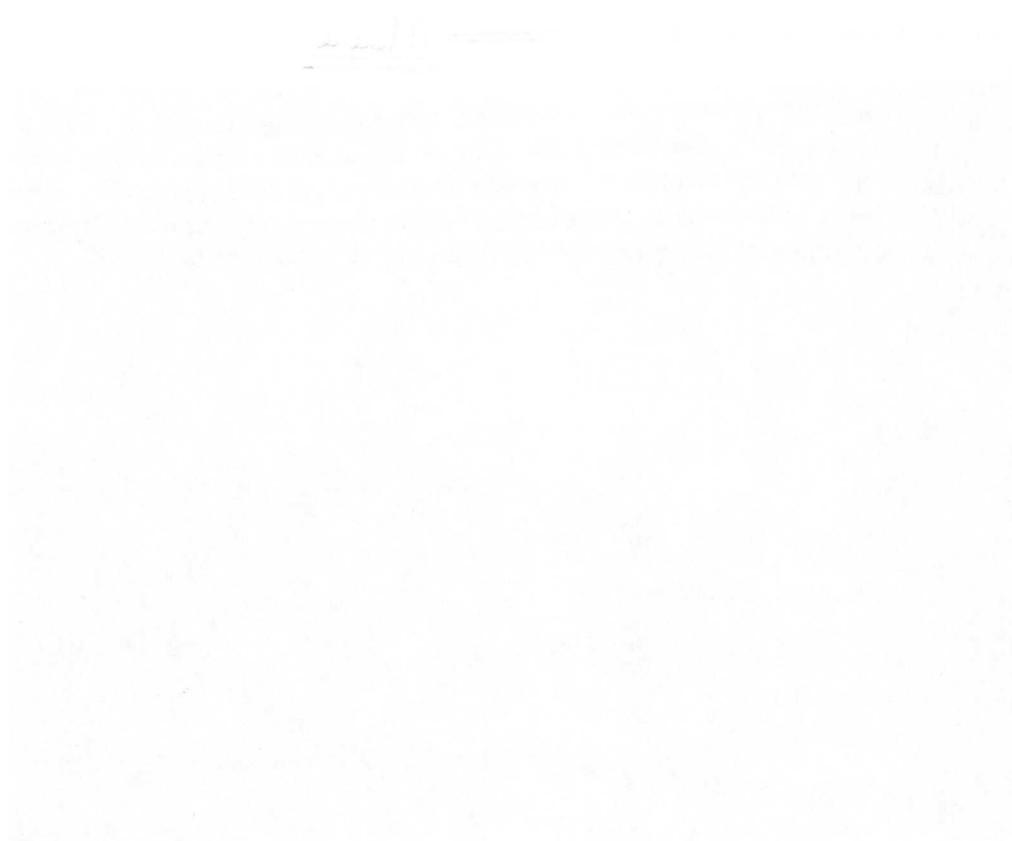
Questions

Friedel-Craft

Kolbe Schmitt

préparation énolate

supra/antara



Indonesian text

# Regiosélectivité

Niveau Licence

Pré requis OA OH - Hückel - gpe électrodonneur / attracteur

## I Fonctionnalisation d'une liaison double

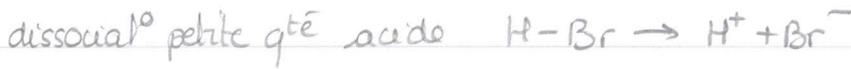
### 1) Hydroboration

Résultats exp

→

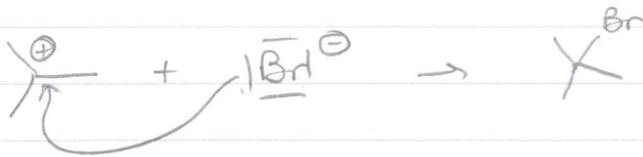


### Mécanisme

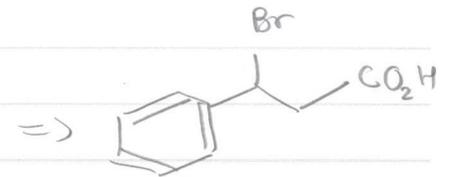
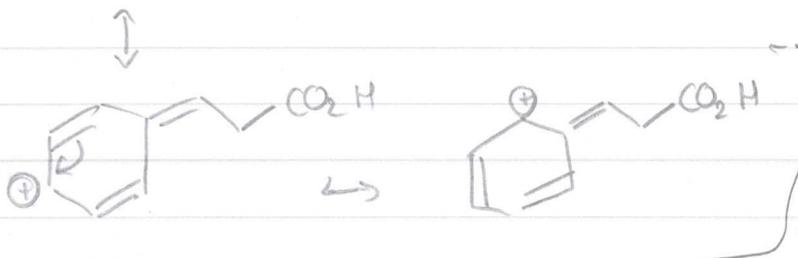
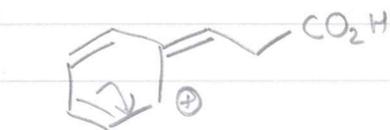
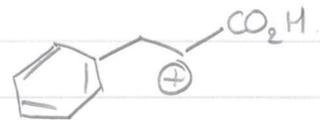


⊕ substitué ⇒ ⊕ stable

réagit avec  $Br^-$



⊕ stable que



12.24 p446

12.25

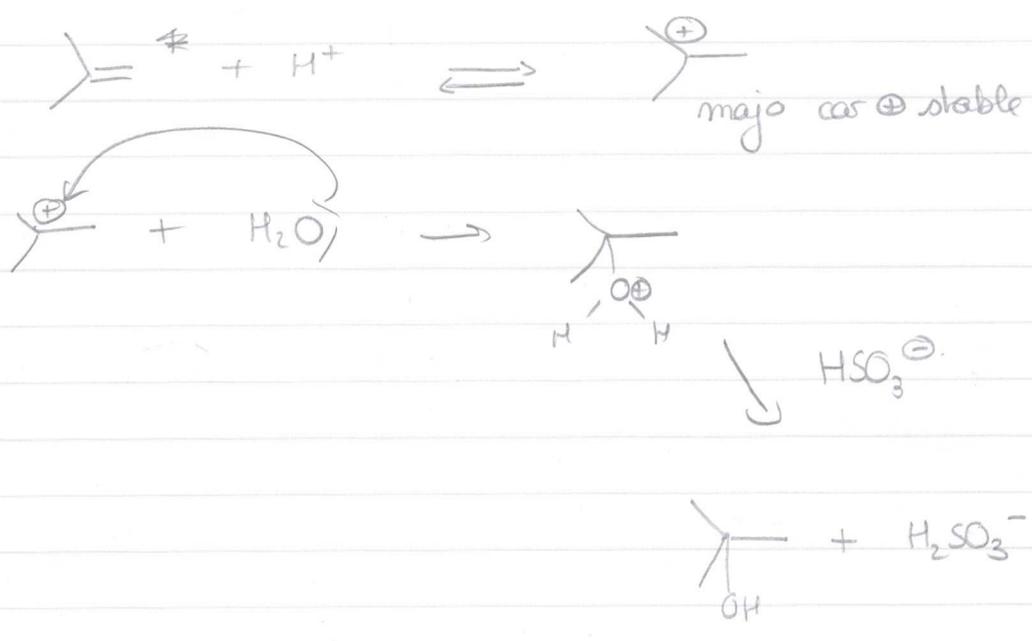
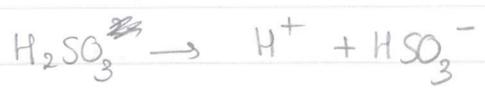
12.26.

12.27

### Hydratation d'un alcène

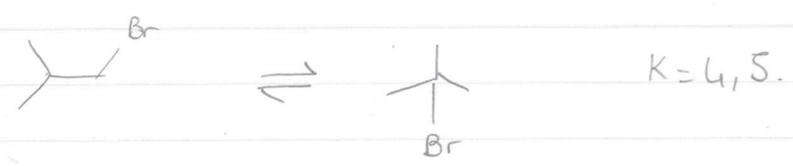
Résultat exp.

Meca: identique



### 3) Règle de Markovnikov

→ Nature du contrôle



Si contrôle thermo on devrait avoir on en a pas  $\Rightarrow$  contrôle cinétique

Nom de famille :

(Suivi, s'il y a lieu, du nom d'usage)



Prénom(s) :

Numéro  
Inscription :

Né(e) le :

(Le numéro est celui qui figure sur la convocation ou la feuille d'émargement)

(Remplir cette partie à l'aide de la notice)

Concours / Examen :

Section/Spécialité/Série :

Epreuve :

Matière : Session :

## CONSIGNES

- Remplir soigneusement, sur CHAQUE feuille officielle, la zone d'identification en MAJUSCULES.
- Ne pas signer la composition et ne pas y apporter de signe distinctif pouvant indiquer sa provenance.
- Numéroté chaque PAGE (cadre en bas à droite de la page) et placer les feuilles dans le bon sens et dans l'ordre.
- Rédiger avec un stylo à encre foncée (bleue ou noire) et ne pas utiliser de stylo plume à encre claire.
- N'effectuer aucun collage ou découpage de sujets ou de feuille officielle. Ne joindre aucun brouillon.

$$\Delta E_{ET} \propto \frac{[(0,49 \times 0,56) + (0,60 \times 0,55)]^2}{270}$$

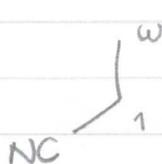
$$+ \frac{(-0,54 \times -0,49) + 0,66 \times 0,63}{204}$$

$$\Delta E_{ET} \propto 3,6 \times 10^{-3} \text{ (kcal/mol)}^{-1}$$

para

$$\Delta E_{ET} \propto \frac{[(0,49 \times 0,56) + 0,60 \times 0,56]^2}{270}$$

$$+ \frac{[(0,54 \times 0,63) + (0,66 \times 0,49)]^2}{204}$$



$$= 3,5 \times 10^{-3} \text{ (kcal/mol)}^{-1}$$

$$\Delta E_{para} = \frac{[(0,45 \times 0,56) + (0,61 \times 0,55)]^2}{281} + \frac{[(-0,49 \times -0,49) + 0,66 \times 0,63]^2}{169}$$

$$= 3,77 \times 10^{-3} \text{ (kcal/mol)}^{-1} \checkmark$$

$$\Delta E_{meta} = \frac{(0,45 \times 0,55 + 0,61 \times 0,56)^2}{281} + \frac{[(-0,49 \times 0,63) + (-0,49 \times 0,66)]^2}{169}$$

$$= 3,19 \times 10^{-3} \text{ (kcal/mol)}^{-1}$$

...../.....

NE RIEN ECRIRE DANS CE CADRE

Addit° dissymétrique sous contrôle cinétique par un méca impliquant carbocation ou ion positif ponté.

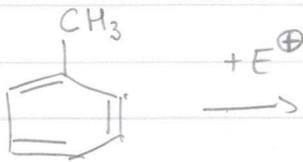
Règle

⇒ Add. de AX → X<sup>⊖</sup> se fixe sur le c le ⊕ substituée

4) SEar

Résultats expérimentaux.

Aspect cinétique (projeté)

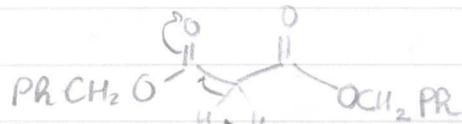
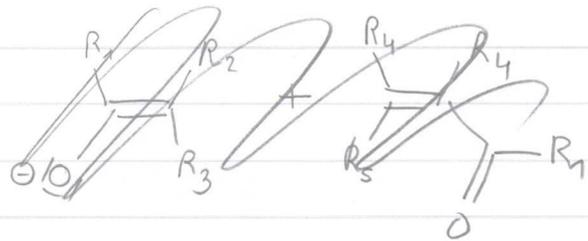


Holleman

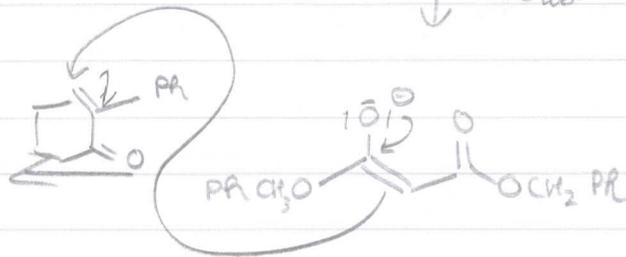
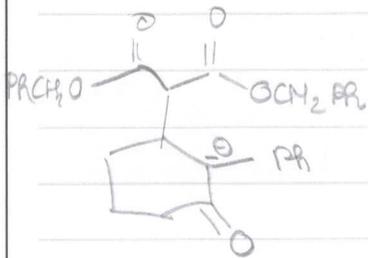
Gère : act.

Reaction de Michael.

cétone conjuguée αβ insat ⊕ enol.



↓ KO<sup>⊖</sup> (deprot)



↓ proto

