

1. Réactivité

Les alcools sont caractérisés par deux liaisons particulières : la liaison C - O et la liaison C - H , ainsi qu'un caractère basique prononcé des doublets de l'oxygène.

Comme la liaison C - X des dérivés halogénés, la liaison C - O est polarisée (différence d'électronégativité) et le carbone va donc subir les mêmes réactions que les dérivés halogénés : SN_1 , SN_2 , E_1 et E_2 .

La basicité de l'oxygène va lui permettre de créer plus facilement des liaisons avec les protons, ce qui conduira à augmenter la charge positive partielle sur le carbone et donc à favoriser sa réactivité.

Enfin, les alcools sont des acides très faibles dans l'eau, mais leur pKa extrapolé est compris entre 15 et 19, ce qui montre que les bases conjuguées sont relativement faciles à obtenir, et qu'elles pourront jouer un rôle nucléophile important (voir Williamson)

2. Alcoolate phénates

2.1. Acidité des alcools et phénols (solvation, effets mésomères)

Leur acidité va pouvoir être étudiée en comparant les stabilités des bases conjuguées (alcoolate ou phénate). Plus elles sont stables, plus l'alcool sera acide.

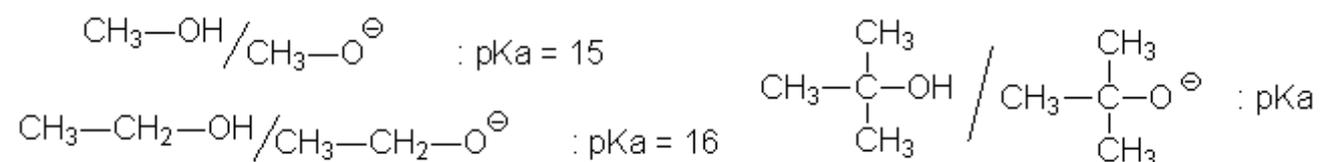
Comme ce sont des anions, ils seront stabilisés :

2.1.1. Par les effets attracteurs du substrat

2.1.2. Par les effets mésomères du substrat

2.1.3. Par la solvation due aux liaisons hydrogène du solvant qui est généralement l'alcool lui-même.

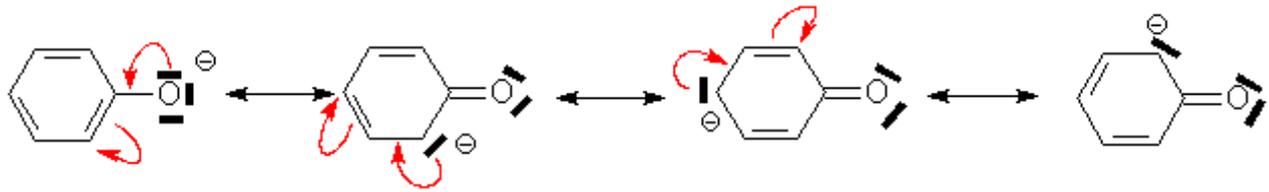
Ainsi, les alcools primaires sont-ils plus acides que les secondaires et les tertiaires :



Ce sont essentiellement les effets donneurs du CH_3 qui expliquent l'augmentation du pKa lorsque l'on passe du méthanol à l'éthanol. Ils permettent également d'expliquer la forte basicité de l'anion tertibutylate, mais il faut voir dans ce pKa élevé, l'impossibilité qu'a le solvant (le tertibutanol), de solvater cet anion à cause de

l'encombrement stérique. Cet anion sera donc extrêmement instable et le tertiobutanol est un des alcools les moins acides.

Par contre, l'anion phénate sera très stabilisé par les effets mésomères du cycle aromatique, qui, en l'occurrence, se comporte ici comme un accepteur d'électrons :

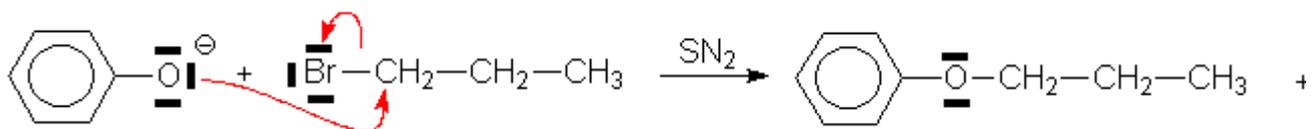


Le pKa du couple phénol/phénate sera donc faible (de l'ordre de 6)

2.2. Williamson

Ces anions alcoolate sont de bons nucléophiles, d'autant plus que les pK correspondants sont élevés et qu'ils ne sont pas encombrés. L'anion tertiobutylate est par exemple trop encombré pour jouer le rôle de nucléophile. Ce sera une bonne base par ailleurs.

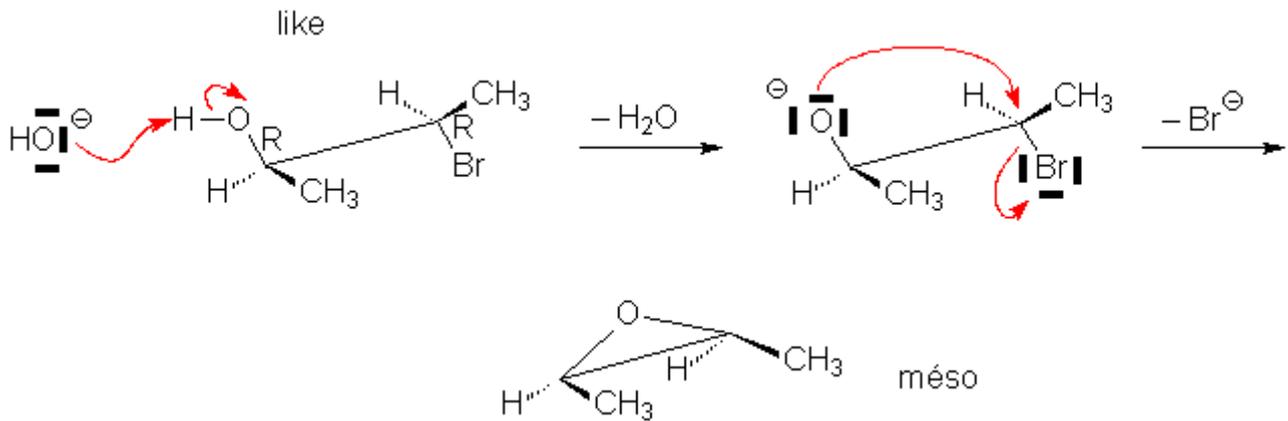
Ils pourront donc réagir avec les dérivés halogénés peu encombrés selon une réaction de type S_N2 pour donner des éthers :



Une base encombrée ne pourra réagir avec un dérivé halogéné encombré que selon un mécanisme d'élimination E_2 .

2.3. Williamson intramoléculaire sur les halohydrines (stéréochimie)

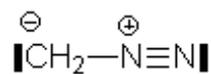
Le même type de réaction peut avoir lieu dans une même molécule. Alors que pour former les alcoolates précédents, il faut toujours une base assez forte (l'ion hydroxyde pour former les phénates, le sodium métallique pour les méthanolates, éthanolates, le potassium pour les tertiobutylates, il suffit de traiter ces halohydrines par l'ion hydroxyde pour que la réaction ait lieu :



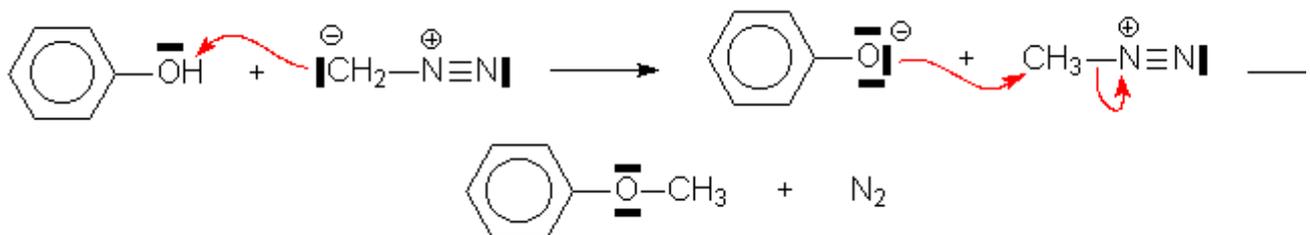
On constate que cette réaction nécessite que le brome et le groupement OH soient en conformation « anti ».

2.4. réaction avec CH_2N_2 (avec ou sans BF_3)

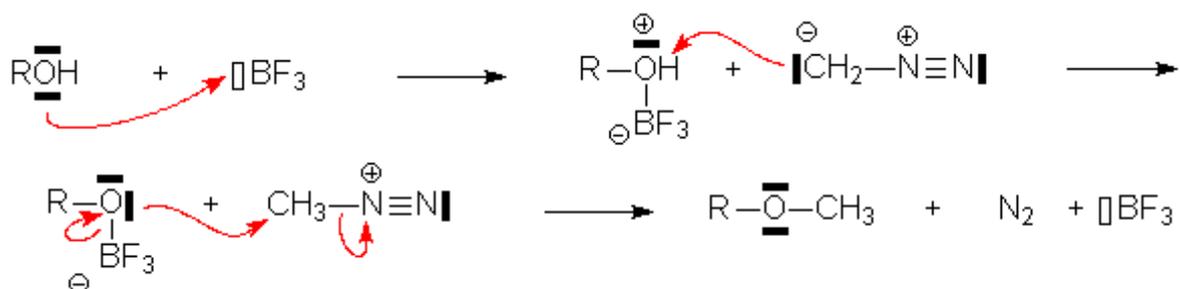
Les alcools peuvent être transformés en éthers méthyliques grâce au diazométhane CH_2N_2 . Celui-ci est un méthylure de diazonium, comportant un carbone basique :



Si l'alcool est suffisamment acide (phénols), il réagira spontanément avec le diazométhane :



Si l'alcool n'est pas assez acide, on doit rajouter un acide de Lewis qui va renforcer son acidité : BF_3



3. SN sur les alcools

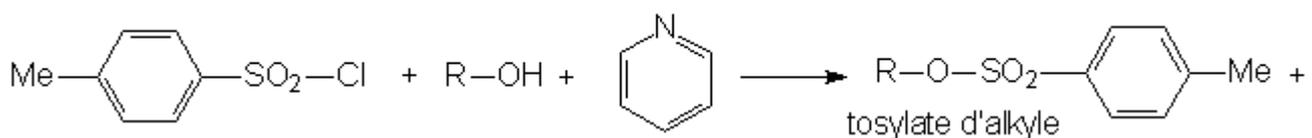
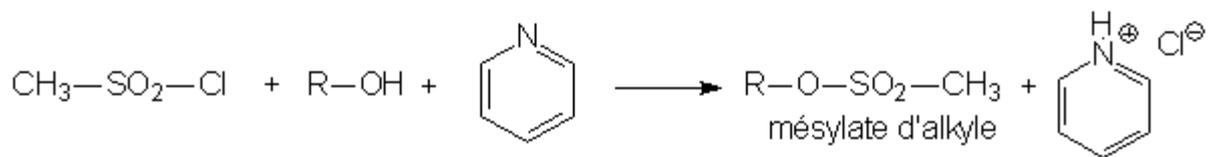
La liaison C-O est très stable, au point que dans la plupart des cas, les alcools sont relativement inertes dans des conditions de pH neutre.

Ceci se traduit en disant que ^-OH est un très mauvais groupe partant.

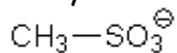
Aussi faut-il transformer cette fonction alcool en une nouvelle structure devenue un bon groupe partant. On utilise principalement deux méthodes : la transformation de l'alcool en ester de l'acide sulfonique (sulfonate) ou la protonation en milieu fortement acide. La dernière méthode est de loin la plus importante, mais la première est de plus en plus utilisée car elle permet la réactivité des alcools en milieu anhydre. La nature du substrat (primaire, secondaire ou tertiaire) influencera la vitesse et l'ordre de la SN de la même manière qu'il influence les SN sur les dérivés halogénés.

3.1. Passage par les sulfonates

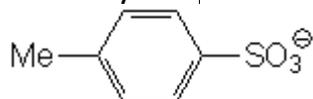
Les chlorures d'alkyl ou arylsulfonyle les plus utilisés sont le chlorure de méthanesulfonyle (ou chlorure de mésyle) CH_3-SO_2-Cl et le chlorure de paratoluène-sulfonyle (chlorure de tosylo). Il réagissent avec les alcools en présence d'un solvant non aqueux mais basique comme la pyridine :



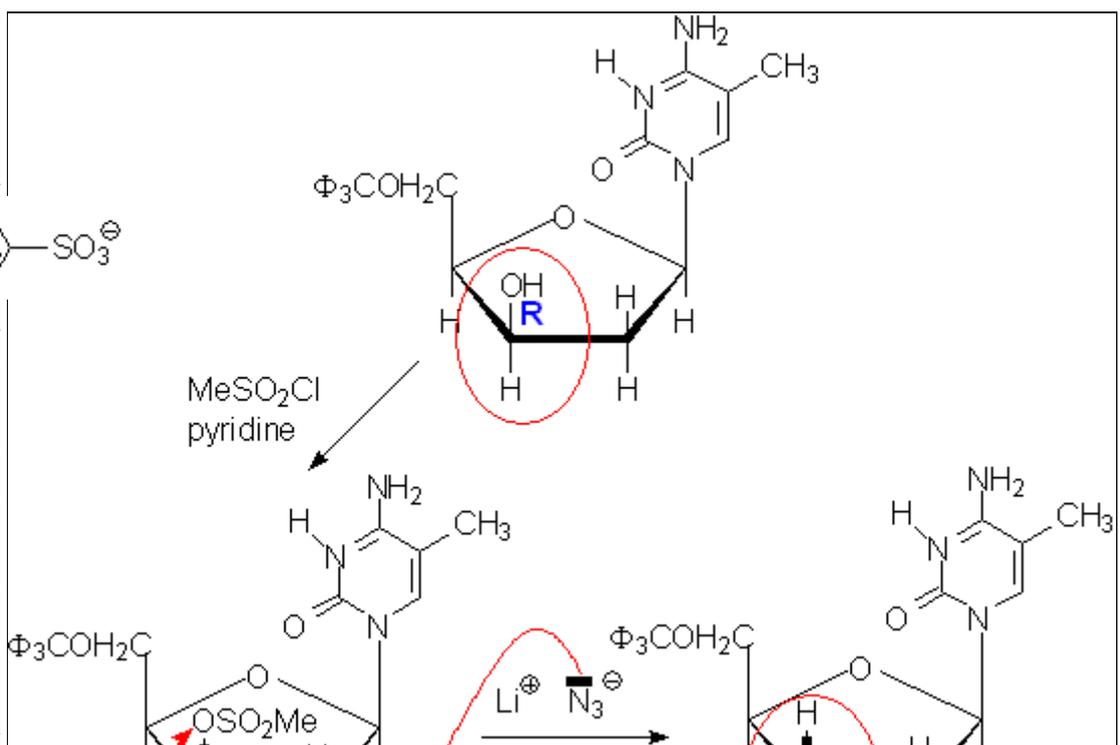
Les ions
mésylate



et tosylate



sont de
très bons
groupes
partants, et
donc les
mésylates
et tosylates
d'alkyle
pourront
subir la



substitution

nucléophile, d'ordre deux généralement, car ces réactions se font en milieu peu ou pas protique. Elles concerneront donc essentiellement les dérivés primaires et secondaires.

Dans l'exemple ci-contre, au final, la fonction alcool est transformée en fonction azoture, avec inversion de configuration (S_N2 dans la seconde étape).

3.2. Protonation de la fonction alcool.

Cette protonation fait apparaître un très bon groupe partant : H_2O .

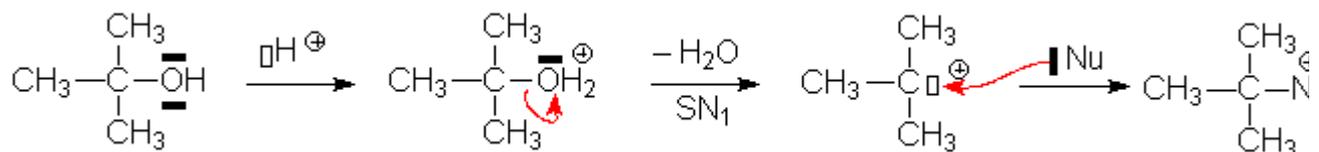
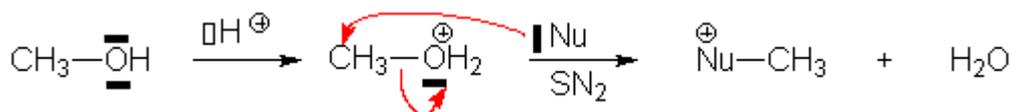
Les deux mécanismes de substitution déjà étudiés sont valables pour les alcools, ou plutôt, pour les alcools protonés.

La réaction doit donc se faire en présence de protons libres, donc dans un solvant protique, de préférence l'eau, et les règles déjà vues pour les halogénures s'appliquent :

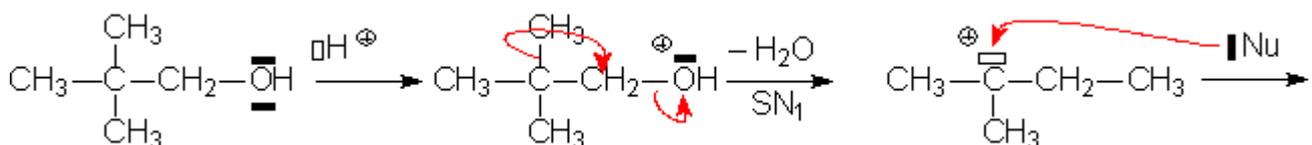
Si le substrat est primaire, le mécanisme de la réaction sera S_N2

S'il est tertiaire S_N1

S'il est secondaire, on aura une compétition des deux

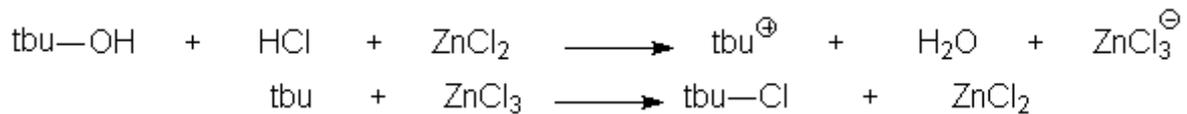


Si le substrat primaire peut subir des réactions de réarrangement pour donner des carbocations stables, une pseudo S_N1 a lieu (la vitesse est d'ordre 1) :

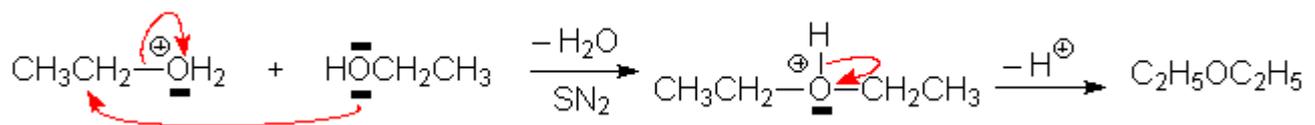


Le nucléophile Nu peut être de diverse nature : Ce peut être un ion halogénure, dont la nucléophilie varie comme étudié précédemment dans ce solvant protique : $I^- > Br^- > Cl^-$. Dans ce cas on obtient des halogénures d'alkyle. Les conditions opératoires dépendent

de la facilité avec laquelle se font chacun des deux mécanismes. Ainsi, la formation d'halogénures primaires nécessite-t-elle une température élevée, alors que les halogénures tertiaires se forment à température ordinaire, surtout en présence de catalyseur tel que ZnCl_2 (réaction de LUCAS) :

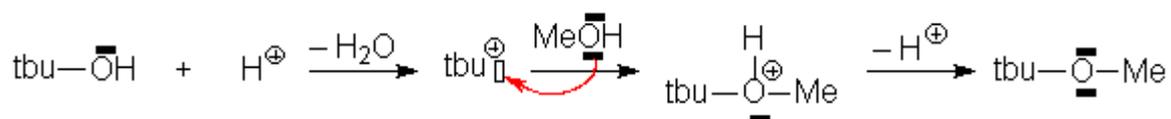


Un autre type de nucléophile est l'alcool lui-même. La réaction se fait à température modérée (à l'ébullition de l'alcool en présence d'acide sulfurique). On obtient un oxyde d'alkyle, symétrique si l'on ne fait réagir qu'un seul type d'alcool :



Cette réaction ne se fait pas par SN_1 avec l'alcool tertibutylique, à cause de l'encombrement du nucléophile tbuOH .

Cependant, le mélange de tertibutanol, de méthanol et d'acide sulfurique conduit, par SN_1 , à l'éther mixte de méthyle et de tertibutyle :

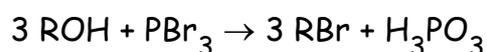
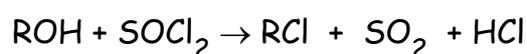


3.3. Synthèses particulières des halogénures avec SOCl_2 et PBr_3 (Pb de stéréochimie)

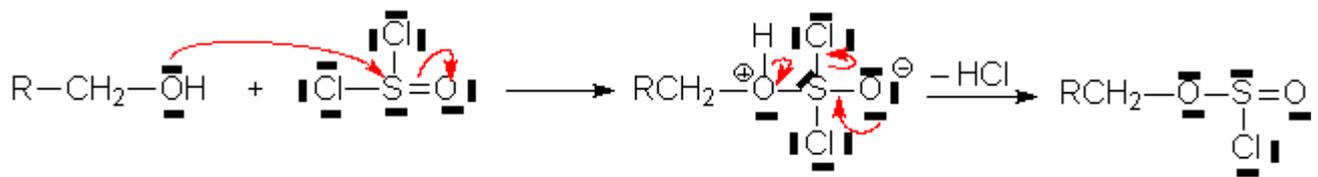
Les alcools primaires et secondaires (moins facile), peuvent être halogénés selon un mécanisme SN_2 par des agents halogénants tels que SOCl_2 , PCl_3 , PCl_5 et PBr_3 .

On peut également créer ces agents in situ en faisant réagir le dibrome Br_2 ou le diiode I_2 sur l'alcool en présence de phosphore rouge.

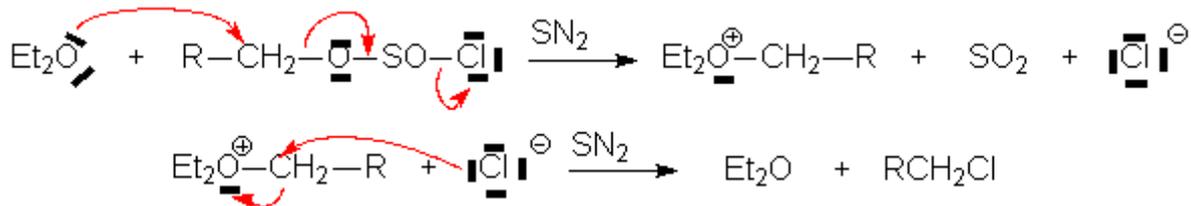
Le bilan réactionnel est le suivant :



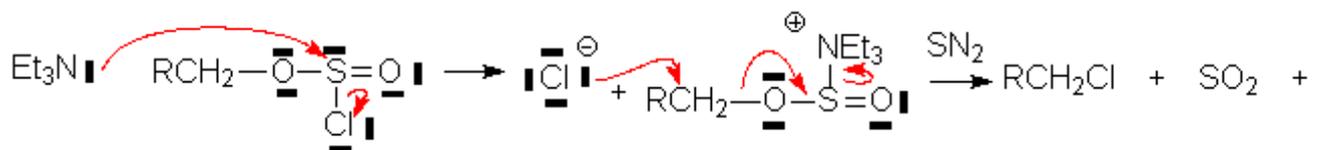
La réaction débute toujours par la formation d'un ester inorganique :



En présence d'éther, bon complexant, mais peu basique, il y a rétention de configuration, car il y a deux $\text{S}_{\text{N}}2$ de suite, donc deux inversions de suite,

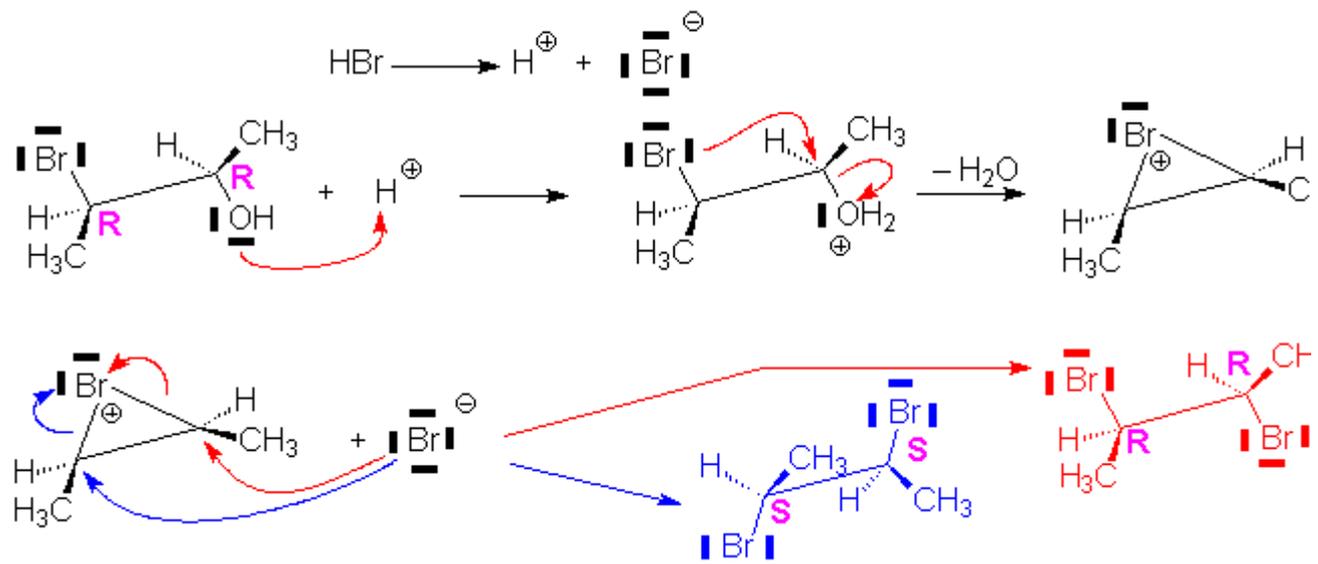


Par contre, en l'absence de solvant, ou en présence d'une amine tertiaire, c'est l'inversion qui prédomine, car il n'y a qu'une $\text{S}_{\text{N}}2$:



3.4. Participation du groupe voisin (bromation par HBr d'une halohydrine)

La $\text{S}_{\text{N}}2$ peut également être intramoléculaire. Un groupe riche en électrons porté par le carbone voisin à la fonction alcool peut très bien substituer cette fonction préalablement protonée. Ainsi, la bromation par HBr des alcools secondaires est-elle grandement accélérée par la proximité d'un brome. De plus, il y a rétention de la configuration du carbone où se fait la substitution, ou inversion des deux carbones asymétriques :

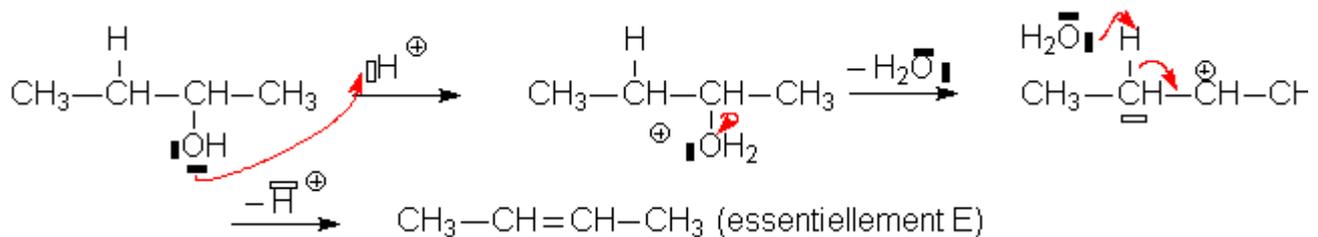


4. Élimination sur les alcools

4.1. E₁

L'élimination se fait toujours en milieu acide, à haute température, pour obtenir un bon nucléofuge (H₂O). La base qui arrache le proton est une base faible, l'eau, qui seule peut conserver ses propriétés basiques en présence d'acide fort.

En conséquence, le mécanisme sera essentiellement E₁, avec passage intermédiaire par un carbocation. La vitesse d'élimination sera donc d'autant plus grande que le carbone portant la fonction alcool sera plus substitué par des groupements donneurs :



On constate aussi que l'élimination sur les alcools suit la règle de Zaytseff

4.2. Transposition pinacolique

Les diols aussi peuvent subir l'élimination E₁, en donnant un diène, que ce soient des diols n,n+1 (auquel cas on aura un diène conjugué), ou d'autres. Cependant, les diols conjugués ne donnent ce type de réaction classique qu'en présence d'un acide associé à une base conjuguée assez forte (HBr/Br⁻ concentré par exemple). L'acide sulfurique à 15% dans l'eau, n'est associé qu'à la base conjuguée HSO₄⁻ qui est moins basique que H₂O. Dans ce cas, le départ du proton est moins rapide que la transposition du groupe carboné porté par l'autre fonction alcool. On constate que la transposition est en réalité une S_N2 interne, possible grâce à la stabilité du carbonyle protoné H-O-C⁺.

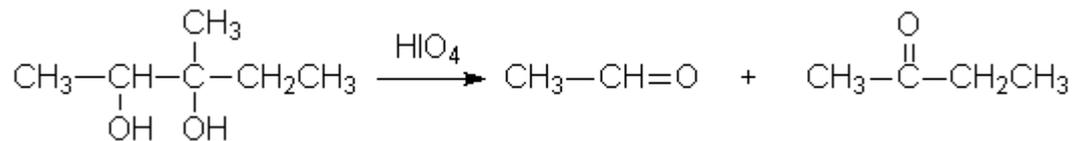
Si la structure n'est pas symétrique, le groupement hydroxyle protoné sera celui qui donnera, par départ de H₂O, le carbocation le plus stable, et le groupement qui va migrer sera à choisir dans la liste d'aptitude suivante :

F activé , F , H , alkyle

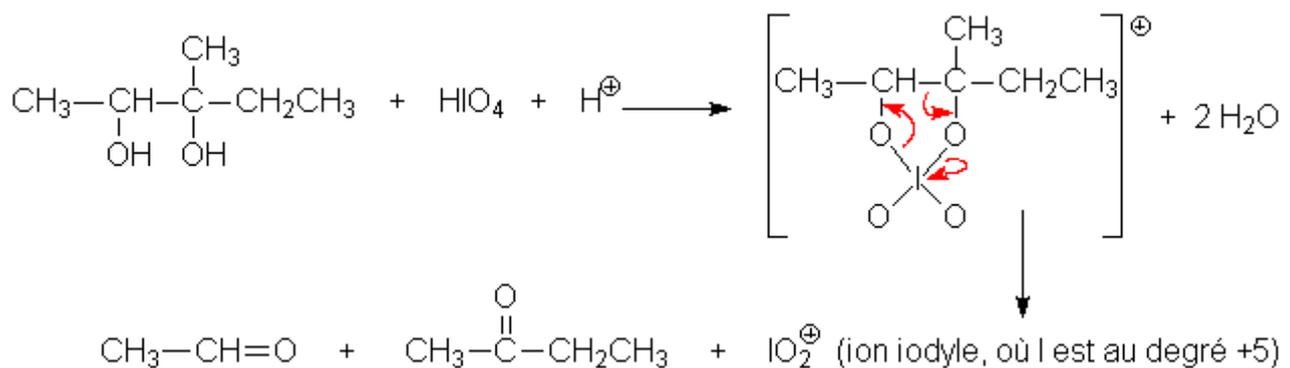


5.3. Par HIO_4 ou $\text{Pb}(\text{OCOCH}_3)_4$

L'acide periodique oxyde les diols vicinaux en dérivés carbonylés, avec rupture de la liaison carbone - carbone liant les deux groupements fonctionnels :



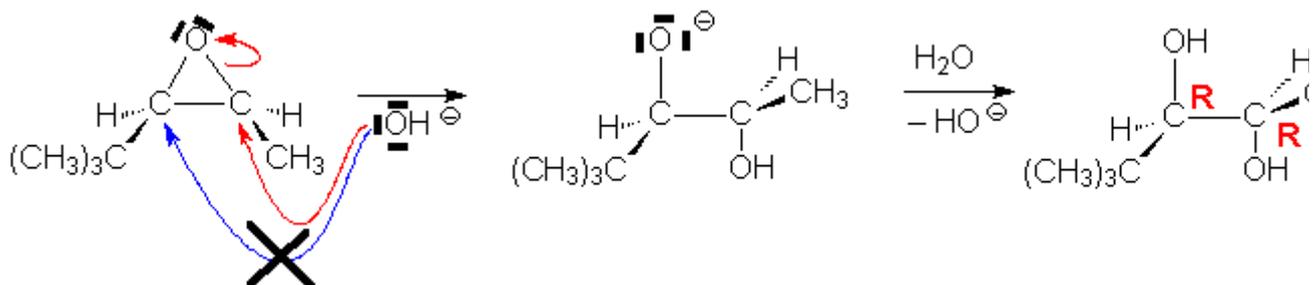
Le mécanisme est le suivant :



6. Réaction des éthers et époxydes.

6.1. Catalyse basique (uniquement époxydes)

Les éthers sont habituellement inertes en milieu basique. C'est pour cela qu'ils servent souvent de solvant dans les réactions nucléophiles (organomagnésiens) ou basiques. Cependant, les époxydes (ou oxirannes, ou oxacyclopentanes), peuvent être clivés par les nucléophiles forts. Cette réaction respecte les règles de régiosélectivité (site le moins encombré) et de stéréochimie des $\text{S}_{\text{N}}2$:

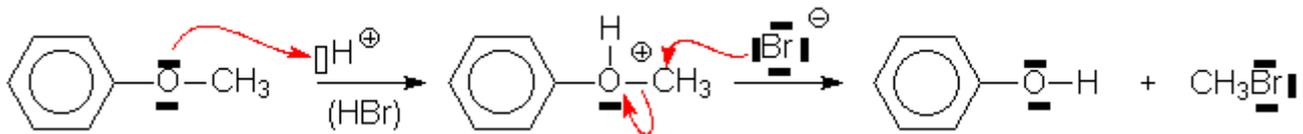


6.2. Catalyse acide (ex HBr)

Les éthers peuvent être coupés par les acides (très forts généralement) dont les

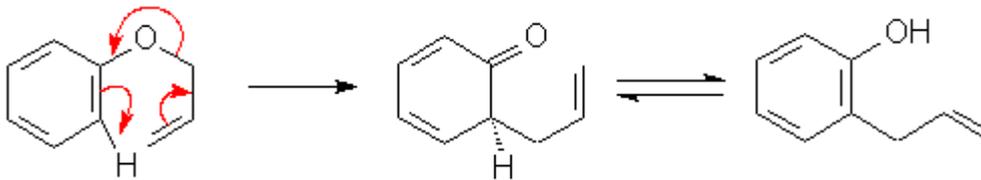
bases conjuguées sont de bons nucléophiles. HI et HBr conviennent, alors que HClO_4 ne convient pas, sa base conjuguée, l'ion perchlorate n'étant pas du tout nucléophile.

Il y a protonation de l'oxygène, et $\text{S}_{\text{N}}2$ (généralement) de I^- ou Br^- sur le carbone le plus accessible. Ceci est particulièrement vrai pour les éthers aromatiques (l'anisole ou méthoxybenzène par exemple), qui sont généralement préparés pour protéger un phénol lors d'une réaction sur le cycle aromatique :



7. Réarrangement de Claisen des éthers d'allyle et de phényle

Par simple chauffage, ces éthers se réarrangent selon un mécanisme électrocyclique :



On obtient un ortho-allyl-phénol.