

Thème IX

Chimie moléculaire

Fiches associées

1	Modèles de réactivité en chimie organique	5
1.1	Retour sur la notion de réactivité	6
1.2	Théorie de la liaison de valence	6
1.2.1	Rappels (sur slide)	6
1.2.2	Apport de la mésomérie : SEAr	7
1.2.3	Limites	7
1.3	Théorie des orbitales moléculaires	7
1.3.1	Position du problème	7
1.3.2	Prédiction de réactivité	7
1.3.3	Aller plus loin...	8
2	Influence des conditions opératoires	10
2.1	Solvant et auxiliaires	11
2.1.1	Choix du solvant	11
2.1.2	Auxiliaires de réaction : autres que catalyse	12
2.2	Influence de la température et de la pression	12
2.2.1	Influence de la température	12
2.2.2	Influence de la pression	12
2.3	Autres...	13
2.3.1	Ordre et conditions d'ajout	13
2.3.2	Déplacement d'équilibre par retrait	13
3	Sélectivité en synthèse organique	14
3.1	Les différents types de sélectivité	15
3.2	Prédire la sélectivité	15
3.2.1	Régiosélectivité	15
3.2.2	Stéréosélectivité	16
3.3	Contrôler la sélectivité en synthèse	16
3.3.1	Utilisation d'une copule chirale	16
3.3.2	Utilisation d'un catalyseur	16
4	Stéréosélectivité	17
4.1	Décrire et expliquer la stéréosélectivité	18
4.1.1	Dès la formation de l'énolate	18
4.1.2	Approche des réactifs	18
4.2	Augmenter et contrôler la stéréosélectivité	19
4.2.1	Utilisation du bore	19
4.2.2	Vers l'énantiosélectivité	19
5	Réactions d'oxydo-réduction en chimie organique	20
5.1	Oxydation et réduction des alcools et des dérivés carbonylés	22
5.1.1	Oxydation des alcool	22
5.1.2	Réduction des dérivés carbonylés	23
5.2	Oxydation et réduction des alcènes	24
5.2.1	Hydroboration des alcènes	24

5.2.2	Réaction de LEMIEUX-JOHNSON	24
5.2.3	Utilisation de peracide	24
5.2.4	Réduction des alcènes	25
6	Fonction chimique : alcènes et alcynes	27
6.1	Préparation des alcènes	28
6.1.1	β -élimination	28
6.1.2	Réaction de WITTIG	28
6.2	Propriétés d'oxydoréduction des alcènes	28
6.3	Aménagement fonctionnel des alcènes	28
6.3.1	Hydratation	28
6.3.2	Hydroboration	28
6.3.3	Hydrohalogénéation et halogénéation	28
6.4	Modification du squelette carboné à partir d'une fonction alcène	28
6.4.1	Réaction de DIELS-ALDER	28
6.4.2	Métathèse des alcènes	28
6.5	Préparation des alcynes	30
6.5.1	Synthèse industrielle de l'acétylène	30
6.5.2	Un exemple de synthèse au laboratoire	30
6.6	Réactions de couplage faisant intervenir des alcynes	30
6.6.1	Alkylation d'un ion alcynyle	30
6.6.2	Couplage de SONOGASHIRA	31
6.7	Aménagement fonctionnel sur un alcène	31
6.7.1	Addition électrophile sur un alcyne	31
6.7.2	Réduction des alcynes	31
7	Fonction chimique : les amines	34
7.1	Formation	35
7.1.1	Réaction de GABRIEL	35
7.1.2	Réaction de STAUDINGER	35
7.1.3	(Alkylation de HOFMANN)	35
7.2	Propriétés acido-basiques	35
7.2.1	Bases pour la formation d'énolates	35
7.2.2	Piège à proton	35
7.3	Nucléophilie	35
7.3.1	Diazotation	35
7.3.2	Élimination de HOFMANN	35
7.3.3	Catalyseur nucléophile	35
8	Réactions radicalaires	36
8.1	Radicaux, formation et réactivité	36
8.1.1	Orbitale semie-occupée et réactivité	37
8.1.2	Stabilité des radicaux	37
8.2	Aménagement fonctionnel	37
8.3	Création de liaison C-C	37
9	Éléments de stratégie de synthèse de complexes	38
9.1	Notions essentielles	39
9.1.1	Réactivité – substitution de ligand	39
9.1.2	Effets classiques	39
9.2	Mise en application	39
9.2.1	Les ligands phosphine	39
9.2.2	Une synthèse/rétrosynthèse	39
9.2.3	Parallèles avec la biochimie inorganique...	39
9.2.4	Quelles caractérisations ?	39

De nombreux mécanismes (pas forcément utiles) sont repris dans le scan mecanismes_en_vrac.pdf.

Fiche 1

Modèles de réactivité en chimie organique

Ressources utilisées

- Inspiré de plans de leçons : plan en ligne et plan de T. G., LC7.
- Cours de J. LECLAIRE, photocopié et prise de notes
- DROUIN, Introduction à la chimie organique
- FLEMING, Molecular orbitals and organic chemical reactions
- DURUPHTY, HPrépa Vers PC/PC*
- FOSSET, PC/PC*

Pré-requis

- Cinétique chimique, constantes de vitesse et loi d'ARRHÉNIUS
- Diagrammes microscopique $E_p = f(CR)$
- Modèle de LEWIS, écriture de formes mésomères
- Chimie organique, réaction de substitution et d'élimination, addition d'organomagnésien
- Chimie organique, réaction de DIEL-ALDER

Pédagogie Leçon à placer en L3 ou éventuellement L2 hors PC. L3 : approfondir ce qui a été vu dans les cours de L2, aller notamment plus loin pour la théorie des orbitales moléculaires en explicitant le théorème de FUKUI et en introduisant l'équation de KLOPMAN et SALEM rationaliser les trois types de contrôle en contrôle cinétique (stérique, de charge et frontalier).

Introduction

En chimie organique, le chimiste est amené à prédire quelle réactivité lui permettra d'atteindre une certaine molécule cible. Pour cela, il dispose bien sûr de faits expérimentaux, mais aussi de modèles de réactivité, ayant cherché à rationaliser les observations expérimentales. Bien que la plupart du temps, le modèle de LEWIS permette de rationaliser une approche d'un réactif sur un autre (polarisation de la liaison, mésométrie et régioléselectivité...), certaines réaction demandent une étude totalement différente : à l'aide des orbitales moléculaires.

Cadre de l'étude : contrôle cinétique.

Pédagogie Choix de ne parler, dans un premier temps, que de l'état de transition et de son énergie d'activation sur des diagrammes d'énergie potentielle (en coordonnées de réaction). La théorie de l'état de transition ne serait pas forcément nécessaire (difficulté à séparer thermodynamique et cinétique chimique...)

1.1 Retour sur la notion de réactivité

Remarque À éventuellement abrégé et mettre en introduction lors d'une leçon.

La volonté du chimiste est d'étudier l'état de transition de la réaction considérée, pour savoir comment réduire l'énergie d'activation qui lui est associée. Cependant, la durée de vie d'un état de transition (de l'ordre de 10^{-14} s) est bien trop faible pour qu'une étude de celui-ci soit directement possible expérimentalement.

Remarque Cas particulier ou méthode d'analyse femtosecond (TRPES?) ?

Il faut donc se rattacher à l'étude des réactifs, des produits ou des intermédiaires réactionnels lorsqu'il y en a... mais comment savoir quels composés regarder? On applique le postulat de HAMMOND.

Postulat de HAMMOND (source : ICO p. 133) : si deux états apparaissant consécutivement sur le chemin réactionnel présentent des contenus énergétiques voisins, alors leur interconversion n'implique qu'une faible réorganisation de leur structure.

Lorsque l'état de transition de la réaction étudiée est dit précoce, proche des réactifs, il est alors naturel d'étudier les réactifs pour étudier (indirectement donc) l'état de transition. Inversement, quand l'état de transition de la réaction est dite tardif, proche des produits, il est naturel d'étudier les produits et leurs stabilités relatives... ce n'est pas l'objet du cours présenté ici. [Faire ou projeter diagrammes d'énergie en fonction de la coordonnée de réaction. Ici, on est en contrôle cinétique, on s'intéresse donc à l'état de transition ; par le postulat de HAMMOND, cela nous indique si l'on doit analyser les réactifs ou les produits.]

1.2 Théorie de la liaison de valence

1.2.1 Rappels (sur slide)

voir CLAYDEN, chap. 7, *Délocalisation et polarisation*, p. 151

Histoire LEWIS, VSEPR

La théorie de la liaison de valence, ou *valence bond theory*, s'appuie principalement sur deux descriptions : la représentation de LEWIS et le modèle VSEPR. La première indique si les électrons de valence considérés sont utilisés pour faire des liaisons (ils sont partagés) ou des paires libres. Le second apporte une représentation 3D de la géométrie se basant sur la répulsion électrostatique entre les paires d'électrons.

On dispose alors des outils suivants comme outils prédictifs de la réactivité :

Mésomérie (*resonance*) : il s'agit des formes mésomères. Une structure de LEWIS ne suffit pas pour décrire l'entité considérée : on peut en écrire d'autres, qui ont des poids différents.

Remarque Rappel, les critères pour qu'une forme mésomère ait un poids important/non négligeable sont : le respect de la règle de l'octet pour un maximum d'atomes ; le moins de charges possibles, et le moins de charges de même signe possible ; des charges en accord avec l'électronégativité.

Encombrement basé sur la répulsion des électrons des couches externes d'orbitales pleines.

Électronégativité et polarisation de la liaison

Effets inductifs sur une liaison simple σ , dirigée axialement, l'électronégativité peut déformer le nuage électronique.

Polarisabilité le nuage électronique de la molécule peut être subir des déformations à cause d'un partenaire.

1.2.2 Apport de la mésomérie : SEAr

Exemple Réaction de FRIEDEL-CRAFTS. DROUIN, Manip. 55.
Mécanisme reproduit, avec formes mésomères, dans `friedel_crafts_anisole.pdf`.

Dans cet exemple, le modèle de la liaison de valence permet d'expliquer la régiosélectivité observée.

En effet, après formation de l'ion acylium, le composé aromatique peut s'additionner sur celui-ci (mécanisme déjà connu des élèves, dans les grandes lignes). Il y a alors formation d'un intermédiaire réactionnel : le complexe de WHEELAND. L'étape cinétiquement déterminante est la formation de ce complexe ; l'ECD est donc endothermique (l'intermédiaire est de plus haute énergie que les réactifs) et l'état de transition de celle-ci tardif : on raisonne donc sur l'intermédiaire réactionnel.

Lorsque l'on écrit le mécanisme, il y a trois régiosélectivités possible : addition en ortho, meta ou para du groupement méthoxy. Ce groupement méthoxy possède un caractère « ortho/para » orienteur ; ce qui se comprend bien en écrivant les formes mésomères (le faire pour l'addition en para et montrer en meta) : ici, se sont les formes mésomères qui permettent de discriminer la stabilité de l'intermédiaire meta, le groupement méthoxy ne stabilisant pas la charge positive. Le composé obtenu en majorité est donc issu d'une addition en ortho ou en para. Il est alors possible de prédire l'obtention du composé para par un argument stérique : la libre rotation du groupement méthoxy gêne l'approche de l'ion acylium en ortho.

1.2.3 Limites

Cette théorie est adaptée pour l'étude de réactions où des intermédiaires, souvent chargés, sont ceux qui décrivent le mieux la stabilité de l'état de transition. Addition sur une α -énone (pour nucléophilie), réaction de DIEL-ALDER (pour mésomérie?)... où la théorie de la liaison de valence ne suffit plus !

1.3 Théorie des orbitales moléculaires

Remarque Penser à regarder les limites dans le FOSSET, PC/PC*, p. 663.

1.3.1 Position du problème

Exemple Addition organomagnésien sur un carbonyle, ou autre organométallique. *Hprépa PC/PC**, DURUPHTY, *vert*, p. 640.

Exemple Addition d'un organométallique sur le cinnamaldéhyde : données de la simulation (Gaussian, méthode AM1) et de l'expérience (spectres IR et RMN) ; rationalisation... On pourrait utiliser HuLiS.

La mésomérie, par exemple, permet de prédire qu'il y a deux sites réactifs électrophiles, mais ne permet pas de prédire lequel sera le plus réactif. Pour cela, on peut avoir recours à une autre théorie qui est celle des orbitales moléculaires.

1.3.2 Prédiction de réactivité

Histoire HAMMOND en 1955, KLOPMAN & SALEM en 1968?, FUKUI...

Dans l'exemple précédent, le cinnamaldéhyde joue le rôle d'électrophile, on considère donc son orbitale basse vacante (BV) pour déterminer quel site est le plus réactif.

Le site le plus réactif est le site terminal : on devrait avoir une addition en 1,4.

C'est ce que l'on observe expérimentalement pour les organocuprates par exemple. Mais... pas pour les organomagnésiens.

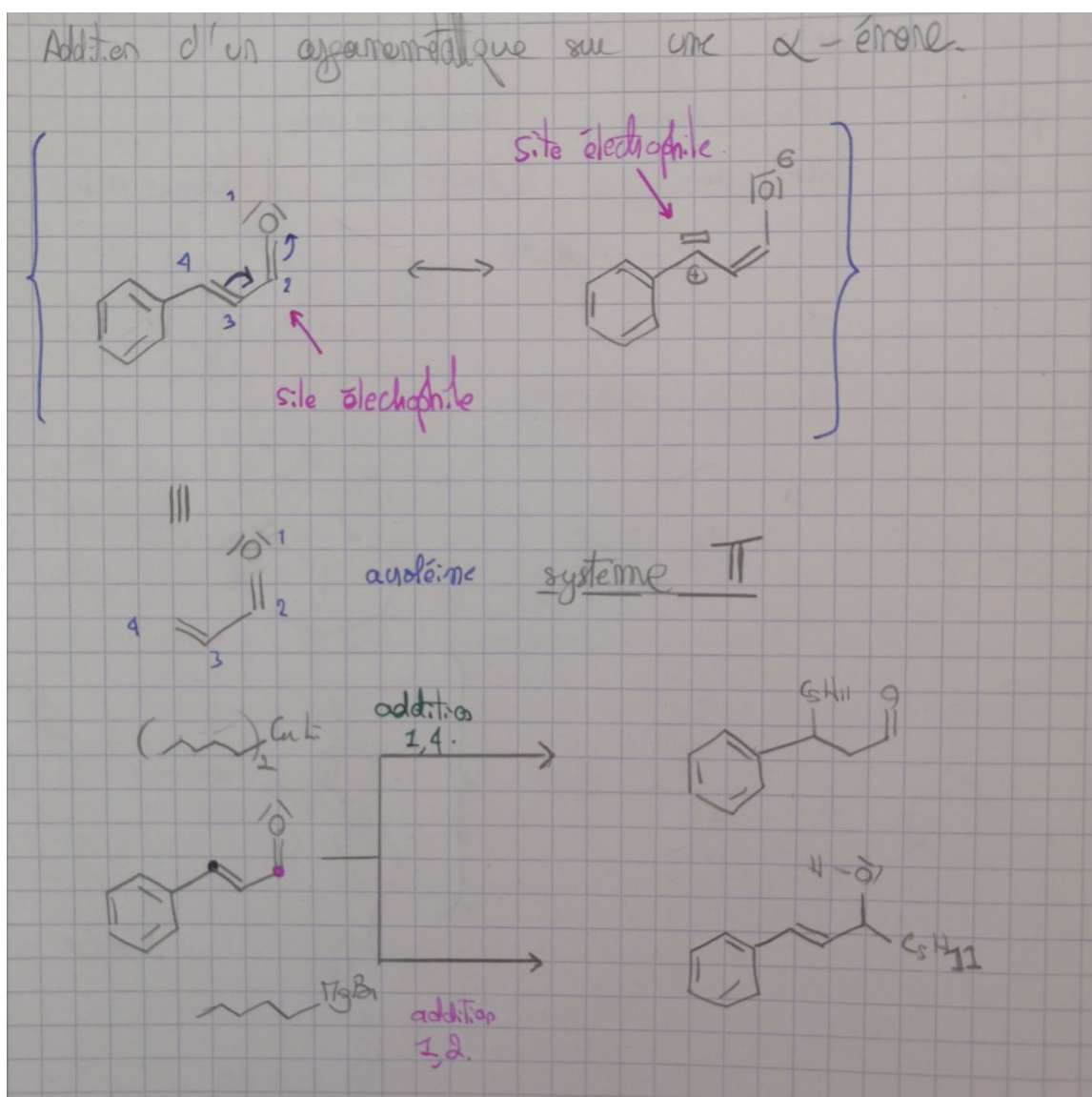


FIGURE 1.1 – Addition 1,4 ou 1,2 sur le cinnamaldéhyde

1.3.3 Aller plus loin...

Cette utilisation de la théorie des orbitales moléculaires marche dans le cas où l'on utilise des organocuprates ou bien des organomagnésiens en présence de catalyseur au cuivre... pourquoi cela ?

La réponse tient dans le fait que suivant les conditions opératoires (et les réactifs, principalement, ici), la réaction peut être sous contrôle cinétique : de charge ou frontalier. Ces contributions sont données par l'équation de KLOPMAN & SALEM :

$$\Delta E = \Delta E_{\text{Stérique}} + \Delta E_{\text{Électrostatique}} + \Delta E_{\text{Orbitaire}} \quad (1.1)$$

mais peuvent être intuitées en fonction des réactifs que l'on considère – notamment à l'aide de la théorie HSAB.

Remarque Théorie HSAB par PEARSON en 1968. Principes et tables de données dans le FLEMING, p. 98 et plus.

Les deux premiers contrôles rejoignent, finalement, la première partie de ce cours ; alors que le contrôle frontalier lui est totalement décrit par la théorie des orbitales moléculaires.

Remarque Le TP de l'addition d'organomagnésien sur le cinnamaldéhyde permet alors de trancher entre le contrôle de charge ou le contrôle frontalier comme modèle de réactivité!

Conclusion

Cela amène à conclure de la façon suivante :

Projection

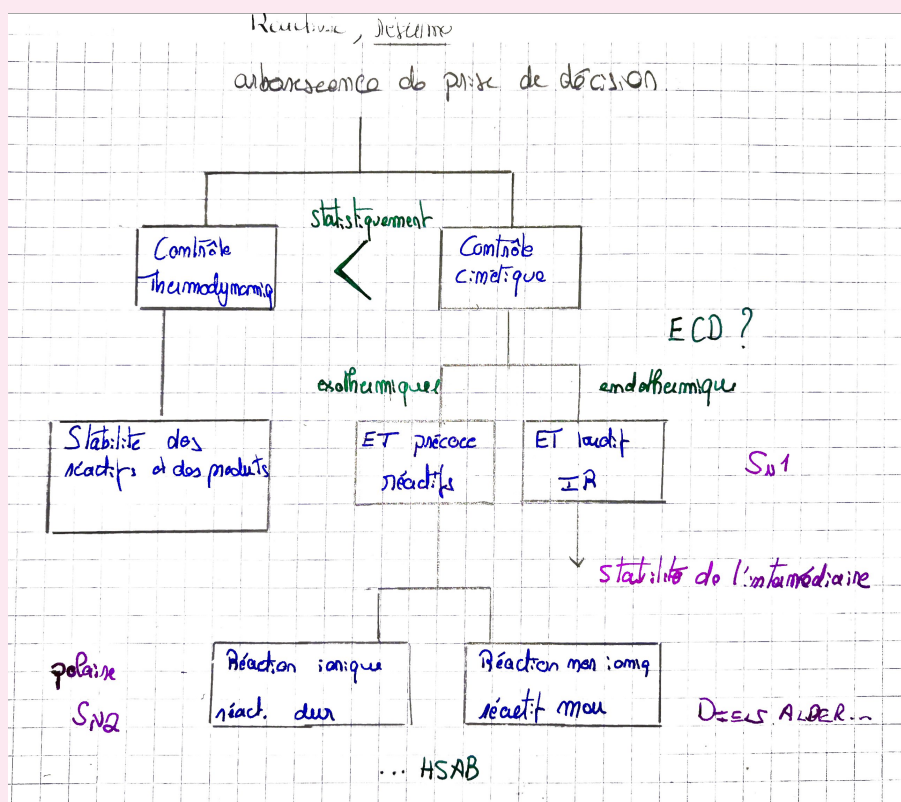


FIGURE 1.2 – Arborescence de prise de décision pour l'étude de la réactivité

Fiche 2

Influence des conditions opératoires

Ressources utilisées

- FOSSET, PC/PC*
- Cours de F. CHEVALLIER, prise de notes et polycopié (chimie organique de base)
- Cours de B. ANDRIOLETTI, transparents et prise de notes (chimie organométallique)
- WEISSERMEL, Chimie organique industrielle
- (DROUIN, Manipulations commentées)
- (MESPLÈDE, 100 manipulations de chimie organique et inorganique)
- BUP Équilibre NO_2 | N_2O_4 , 2005, 12, numéro 879

Réflexions en tutorat

En tutorat et brainstorming, nous avons rassemblé les points suivants :

- Cette leçon peut être vue comme une leçon « bilan ».
- Sur le titre de la leçon, elle s'inscrit possiblement aussi bien en chimie organique qu'en chimie inorganique : dans tous les cas, il faut le justifier.
- Influence doit être différencié de « optimisation », qui concerne plus le thème lié à l'industrie.
- Les conditions opératoires sont ici à définir proprement ; il semble cohérent de penser qu'on ne parlera pas de choix des réactifs, mais des conditions autour. On pourra dire que les conditions opératoires sont *toutes les opérations et conditions réalisées pendant la transformation qui n'interviennent pas dans le bilan de celle-ci* – cela permettant d'inclure les catalyseurs ou composés auxiliaires (solvant, agents complexant...).
- On pourra aborder (dans une moindre mesure, vu le thème général) l'influence des conditions opératoires sur l'impact environnemental.
- L'élément imposé (pression) semble rendre de prime abord la leçon « organique » compliquée ; pourtant, en fouillant, on trouvera des exemples exploitables (voir plus loin).
- Concernant les découpages possibles... on envisage un *listing* (T,p; solvant et autres), une prise de recul sur la réaction (contrôle thermodynamique, contrôle cinétique...) ou une prise de recul sur le processus de transformation entier (étude de l'influence des conditions ; optimisation cinétique ; impact environnemental).

Une proposition de plan par la correctrice, sur une leçon à coloration inorganique : En introduction, donner une phrase sur le placement du titre dans la chimie moléculaire (ce que c'est) ; une phrase sur ce qu'est l'influence et quelle différence avec l'optimisation ; définir strictement pour la leçon les conditions opératoires.

1. Contrôle thermodynamique : regarder la faisabilité de la synthèse, en termes de pression, de température
2. Contrôle cinétique : si la réaction est possible thermodynamiquement, comment l'optimiser ?
3. Ouverture sur l'impact environnemental

Voir CR pour plus d'informations.

Exemple En chimie inorganique, on pourra porter notre intérêt sur l'équilibre entre NO_2 et N_2O_4 , voir BUP.

Introduction

Remarque Éléments imposés possibles : solvant, température, pression... Est-ce possible de parler de chimie moléculaire inorganique (oxydation du dioxyde de soufre...) ?

Pédagogie Cours que l'on peut placer en chimie organique de deuxième année ou de troisième année de licence. De nombreuses choses sont discutables autour des énolates, que ce soit leur formation ou leur utilisation ; cela rejoint donc en partie la fiche sur la sélectivité en chimie organique.

Les pré-requis s'articulent autour des notions suivantes :

- Contrôle cinétique, contrôle thermodynamique
- Moment dipolaire, solvatation
- Catalyse, catalyseurs
- Chimie organométallique, cycles catalytiques

En chimie, le chimiste profite de la réactivité des réactifs à sa disposition pour effectuer les transformations souhaitées sur une molécule de départ pour atteindre une molécule cible. De plus, on sait que certains réactifs seront dits sélectifs de certaines fonctions ou de certains sites, c'est ce qu'on appelle la sélectivité (stéréosélectivité et régiosélectivité).

En revanche, les leviers d'action du chimiste sur la sélectivité ou le rendement d'une réaction ne s'arrêtent pas au choix du réactif, mais bien à toutes les conditions expérimentales : quel solvant utiliser, à quelle température ou quelle pression travailler, quelle verrerie utiliser, comment sont ajoutés les réactifs...

Remarque La leçon peut être orientée chimie organique ou chimie inorganique !

Objectifs L'objectif de la leçon d'aujourd'hui, c'est de comprendre que le résultat d'une transformation en chimie organique ne dépend pas simplement de la mise en présence des réactifs, mais des conditions autour de cette mise en présence.

2.1 Solvant et auxiliaires

Titre alternatif : au laboratoire... bof parce qu'on peut aussi jouer sur la température (et dans une moindre mesure la pression) au laboratoire.

2.1.1 Choix du solvant

Le choix du solvant peut avoir une influence sur le cours de la transformation menée. En particulier dans le cas des réactions jouant sur la polarisation des liaisons, le solvant peut orienter une transformation en :

- changeant son mécanisme : c'est le cas des réactions de substitution nucléophile ou d'élimination par exemple. Dans ce cas, le produit peut être différent (substitution ou élimination) et la stéréosélectivité peut l'être également (monomoléculaire ou bimoléculaire).

Exemple À trouver...

Remarque Diagrammes de MORE O' FERALL pour les mécanismes réels d'élimination et de substitution ? en dire un mot pour dire que l'action du solvant ne fait que déplacer, nuancer un mécanisme.

- changer la réactivité ou le contrôle de réactivité : O-alkylation *versus* C-alkylation dans la chimie des énolates.

Exemple Voir Prise de note énolates F. CHEVALLIER.

La discussion entre C et O-alkylation se fait en comparant le pouvoir dissociant des solvants utilisés (donc ϵ_r), respectivement de 29,6 et 4,3 pour HMPT et Et₂O.

On a donc respectivement O-alkylation et C-alkylation avec ces deux solvants. En revanche, avec EtOH et $\epsilon_r = 25$, on observe de la C-alkylation malgré le fort pouvoir dissociant de l'éthanol : cela est dû à la proticité de l'éthanol, qui engage des liaisons hydrogènes avec l'oxygène de l'énolate (on a donc bien C-alkylation).

Remarque Un cas particulier expérimental : synthèse d'une chalcone, sans solvant... JD90

2.1.2 Auxiliaires de réaction : autres que catalyse

Le cas des contre-ions

Exemple Effet du cation pour C/O-alkylation Prise de note énolates F. CHEVALLIER.

Exemple À plus haut niveau, on pourra parler de la réaction de WITTIG avec modification de SCHLOSSER.

Ajout d'un catalyseur

Exemple Simple, ajout de CuI ou CuX dans une réaction d'addition d'organomagnésien sur une α -énone, voir T& D, GRÉCIAS, p. 513. Compléter avec le CLAYDEN p. 239.

2.2 Influence de la température et de la pression

titre alterantif : vers l'industrie ?

2.2.1 Influence de la température

Exemple FOSSET, PC/PC*, p. 775, addition d'organomagnésien sur un ester à température ambiante (alcool) et à basse température (cétone, passage par un hémiacétal).

2.2.2 Influence de la pression

Certaines réactions, pour la plupart des réactions catalysée qui se mettent en œuvre au niveau industriel, les réactifs sont introduits en phase gazeuse. C'est le cas par exemple de l'hydrogénation catalytique ou de l'hydroformylation.

Exemple Hydrogénation catalytique.

Exemple Hydroformylation : voir hydroformylation_pression.pdf cycle catalytique pris en note du cours de B. ANDRIOLETTI.

Dans ce cas, la pression partielle en H₂ dans le mélange de gaz de synthèse (CO + H₂) joue un rôle dans le cycle catalytique écrit, dans le cas du catalyseur HCo(CO)₄. En effet, si la pression partielle est « raisonnable », le cycle suit son cours selon la réaction que l'on souhaite réaliser ; en revanche, si la pression partielle augmente de trop, l'une des étapes se voit être une addition oxydante de H₂ au lieu d'une coordination de CO (qui se suit naturellement d'une insertion).

La conséquence de cette addition oxydante et l'élimination réductrice qui s'en suit et mène à l'alcane.

On trouvera une version du cycle écrite par ANDRIOLETTI dans le document hydroformylation_cobalt.pdf.

Remarque Sur ce même exemple, le WEISSERMEL donne quelques notions d'influence de la pression partielle (en CO ou en H₂), la température et la concentration sur le ratio en isomères mais aussi sur la cinétique de la réaction; voir p. 134 et environs.

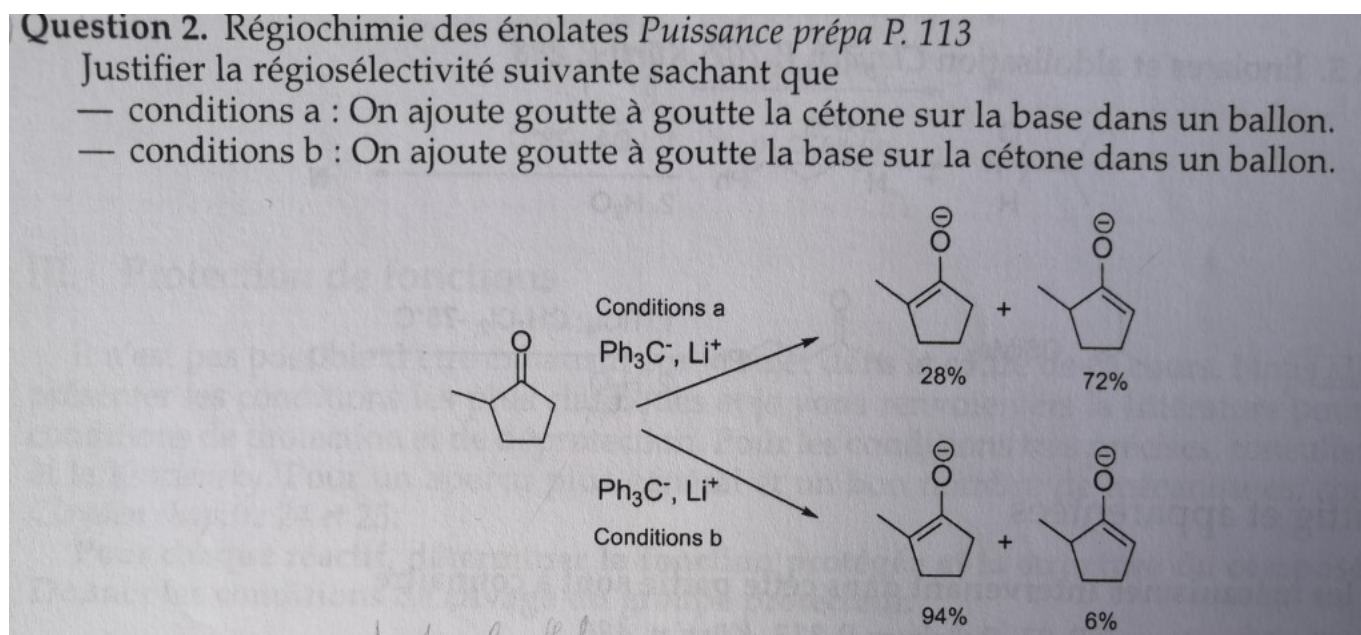
Aussi, une discussion sur les catalyseurs est menée.

On présente à l'oral le cycle en reprenant sur slide les différentes étapes.

2.3 Autres...

Titre alternatif : Influence du protocole expérimental/du montage expérimental

2.3.1 Ordre et conditions d'ajout



2.3.2 Déplacement d'équilibre par retrait

Exemple Utilisation du DEAN-STARK pour retirer l'eau.

Exemple Distillation du produit, éventuellement sous pression réduite, exemple des esterifications présentée dans de MESPLÈDE.

Conclusion

Reprendre et remettre en contexte avec notion de contrôle, thermodynamique ou cinétique (de charge, frontalière...).

Ouverture sur l'impact environnemental.

Fiche 3

Sélectivité en synthèse organique

Ressources utilisées

- DROUIN
- COREY
- NICOLAOU
- CLAYDEN
- RABASSO

Introduction

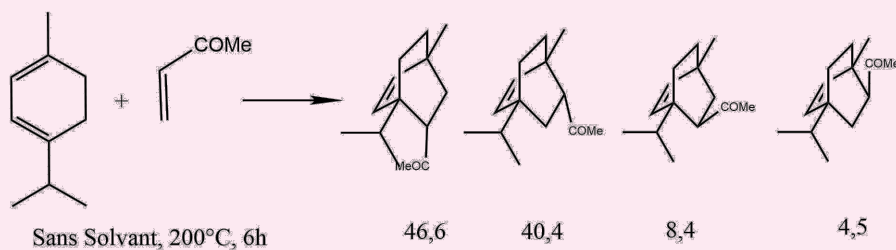
Il n'existe pas un cours sur la sélectivité en synthèse organique, mais une infinité. Le niveau choisi (L1 à L3) permet de varier grandement les réactions présentées et leur apport.

Pédagogie Jusqu'à un niveau L2, on resterait très formel, avec des définitions simples et des réactions exemples simples pour illustrer les concepts, qui peuvent être nombreux dans une chimie déjà très vaste. À un niveau L3, une leçon peut facilement s'ancrer dans un cadre de *synthèse totale* qui serait illustré par un fil rouge autour de la synthèse d'une molécule cible. Les modèles utilisés seraient aussi plus faciles à développer, en particulier pour régio et stéréosélectivité. Bien sûr, selon l'élément imposé, on pourra se restreindre en niveau ou se restreindre à un ou deux types de sélectivité (en adaptant en conséquence les pré-requis).

Il est courant d'entendre parler de sélectivité en synthèse organique. À quoi cela fait-il référence ?

Projection

Un exemple d'une synthèse avec plusieurs produits... On peut penser à DIELS-ALDER :



ou à une réaction d'aldolisation :

Objectifs Décrire et prédire la sélectivité d'une solution.
Proposer des solutions pour contrôler ou moduler une sélectivité.

3.1 Les différents types de sélectivité

Titre alternatif : décrire la sélectivité.

La sélectivité d'une réaction est la propriété d'obtenir préférentiellement un produits parmi plusieurs produits possibles.

Remarque Tiré principalement du FOSSET, PC/PC*, p. 649 ; pour reprendre les bases...

Chimiosélectivité Aptitude l'un réactif à sélectionner entre deux groupes chimiques susceptibles de réagir.

Exemple Utilisation de NaBH_4 .

Régiosélectivité Aptitude d'un réactif à sélectionner entre deux sites réactionnels. Les produits de la réaction sont des régioisomères.

Exemple Réaction d'élimination...

Stéréosélectivité La stéréosélectivité peut être une diastéréosélectivité ou une énantiosélectivité ; aptitude d'un réactif à sélectionner entre deux sites stéréoisomères l'un de l'autre. Les produits de la réaction sont des stéréoisomères de configuration.

Exemple Réaction d'élimination...

Remarque Attention, on parle aussi de stéréospécificité : une réaction est dite stéréospécifique si la configuration des produits obtenus dépend de la configuration des réactifs en présence.

3.2 Prédire la sélectivité

La sélectivité peut être prédite à l'aide de modèles. Ces modèles ont été édifiés pour retrouver des résultats expérimentaux connus, mais permettent finalement d'adapter les conditions d'une synthèse pour atteindre une molécule cible.

3.2.1 Régiosélectivité

Exemple Réaction de FRIEDEL-CRAFTS entre l'anisole et l'isobutyryle chlorure (DROUIN, Manipulation 55.)

La réaction est hautement régiosélective : pourquoi le produit para est obtenu uniquement, parmi les produits para, ortho et méta ? Le mécanisme est en deux étapes : la première, cinétiquement déterminante, est la substitution d'une position de l'aromatique par l'ion acylium. La seconde est l'élimination d'un hydrogène pour former à nouveau le cycle aromatique.

Il est nécessaire d'étudier l'état de transition ; or, on se rappelle qu'on a pas directement accès à celui-ci, mais qu'il est proche de l'intermédiaire (postulat de HAMMOND, l'état de transition est haut en énergie, proche de l'intermédiaire donc il lui ressemble). L'intermédiaire que l'on considère est appelé intermédiaire de WHEELAND. C'est en réfléchissant sur cet intermédiaire, proche en énergie des états de transition et donc de structure similaire, que l'on interprète la régiosélectivité de la réaction.

Le groupement méthoxy est un groupement donneur : il permet de stabiliser à son pied une charge positive, qui s'y délocalise dans le cas d'une substitution en position ortho ou para du groupement. La réaction suit préférentiellement le chemin où l'intermédiaire est le plus stable/rapide à former (?). On forme donc préférentiellement la forme para, la forme ortho étant elle moins stabilisée du fait de l'existence d'une gêne stérique supplémentaire.

Remarque On trouvera un résumé des effets directeurs et activants dans le CLAYDEN, p. 568.

● **Summary of directing and activating effects**

Now we can summarize the stage we have reached in terms of *activation and direction*.

Electronic effect	Example	Activation	Direction
donation by conjugation	-NR ₂ , -OR	very activating	<i>ortho, para</i> only
donation by inductive effect	alkyl	activating	mostly <i>ortho, para</i> but some <i>meta</i>
donation by conjugation and withdrawal by inductive effect	F, Cl, Br, and I	deactivating	<i>ortho</i> and (mostly) <i>para</i>
withdrawal by inductive effect	-CF ₃ , -NR ₃ ⁺	deactivating	<i>meta</i> only
withdrawal by conjugation	-NO ₂ , -CN, -COR, -SO ₃ R	very deactivating	<i>meta</i> only

Leur interprétation est *bien plus claire* dans le RABASSO, Généralités, 2^{me} édition, p. 265 ; ou le RABASSON, Généralités, 1^{re} édition, p. 138.

Remarque Dans le cas d'un fil rouge sur la sélectivité autour de la formation et de l'utilisation des énolates, on pourra parler de la formation des énolates et la différence entre contrôle cinétique et contrôle thermodynamique (voir fiche Influence des conditions opératoires).

3.2.2 Stéréosélectivité

Aldolisation et modèle de ZIMMERMAN-TRAXLER. Si l'on reprend la réaction d'aldolisation : elle se déroule en deux temps, d'abord la formation d'un énolate, puis l'addition de l'énolate sur un autre composé carbonyle. La position du problème n'est pas évidente... en fait : la formation de l'énolate ET son utilisation présentent une stéréosélectivité particulière ! Ce sont deux modèles que l'on va voir à présent.

Formation de l'énolate : modèle d'IRELAND

Modèle d'IRELAND s'applique (dire quelles sont les conditions d'application).

Remarque Attention, énolate de bore : le modèle ne s'applique plus !

Réaction d'aldolisation : modèle de ZIMMERMAN-TRAXLER

S'appliquent pour les énolates de lithium et de bore ; ne s'applique pas en présence d'un complexant du lithium !

Remarque Modèle encore plus « efficace » pour le bore. Cela est dû au fait que la liaison B-O est plus courte (1.4 Å) que la liaison Li-O (2.0 Å)

3.3 Contrôler la sélectivité en synthèse

3.3.1 Utilisation d'une copule chirale

3.3.2 Utilisation d'un catalyseur

Conclusion

Fiche 4

Stéréosélectivité

Ressources utilisées

- Cours de P. MAURIN, photocopié et prise de notes
- Plan de L. BRIDOU, correction de M. ROUX
- NICOLAOU, II

Remarque La leçon est quasiment totalement rédigée dans les notes `notes_stereoselectivite_aldolisation.pdf`.

Introduction

Pédagogie Leçon à placer à un niveau de L3 si possible. Les pré-requis seraient les suivants :

- formation d'énolate [L2]
- réaction d'aldolisation [L2]
- régiosélectivité, contrôle thermodynamique et cinétique [L2]
- stéréosélectivité : diastéré/énantio [L1/L2]
- cinétique formelle (état de transition, postulat de HAMMOND) [L2/L3]

La leçon permet d'amener les élèves à comprendre les enjeux de sélectivité dans la stratégie de synthèse totale ; bien sûr, la leçon s'ancrerait dans une séquence sur la sélectivité en général, avec régio et chimio sélectivité.

Le fil rouge de l'aldolisation est choisi ici, de la formation de l'énolate à l'addition sur un aldéhyde, puisqu'elle permet de discuter de diastéréosélectivité puis d'énantiosélectivité. Aussi, deux modèles « similaires » sont utilisés et sont présentés pour la première fois aux élèves, ce qui permet d'insister sur la notion d'état de transition.

Aujourd'hui, nous illustrons une notion que vous connaissez mais que vous n'avez pas abordé pour toutes les réactions : la notion de stéréosélectivité. Vous connaissez la définition de stéréosélectivité, qui est l'obtention préférentielle d'un stéréoisomère par rapport au d'autre au cours d'une réaction.

La stéréosélectivité a été étudiée en première année de licence au travers des réactions de substitutions nucléophiles et éliminations bimoléculaires : l'approche, facile à étudier, des réactifs faisait que l'on obtenait majoritairement un stéréoisomère par rapport à l'autre.

Entre temps, des réactions plus compliquées comme celles faisant intervenir les énolates ont été vues, que ce soit leur formation ou leur utilisation, par exemple pour l'aldolisation.

Exemple Aldolisation croisée entre la 2,2-diméthylpentan-3-one et le benzaldéhyde, avec le LDA (lithium diisopropylamine).

Il s'agit d'une réaction essentielle en synthèse totale puisqu'elle concerne la création de liaison C–C. Or, autour de cette nouvelle liaison C–C, une très riche stéréochimie existe ! et l'intérêt est alors très grand de la compréhension et le contrôle de cette stéréochimie, en particulier en pharmaceutique.

Exemple Synthèse du swinholide A, NICOLAOU II, p. 59. On observe l'obtention d'un couple de diastéréoisomère et d'un certain excès de l'un deux.

Par ailleurs, on remarque l'utilisation d'un composé boré pour la formation de l'énolate et l'obtention enfin du diastéréoisomère anti. Nous revenons sur ces résultats au cours de la leçon.

Décrire et rationaliser la stéréosélectivité d'une réaction ; en connaître par ailleurs des leviers de contrôle.

4.1 Décrire et expliquer la stéréosélectivité

4.1.1 Dès la formation de l'énolate

Retour sur ce que l'on connaît en L2 : utilisation du LDA, base forte, à basse température : on est en contrôle cinétique. On va donc réfléchir sur l'état de transition et sa stabilisation, et l'état de transition ressemble ici, par le postulat de HAMMOND, aux réactifs en approche.

Exemple Même exemple que dans l'introduction, + exemple symétrique, noter les obtentions de chaque stéréoisomère.

Remarque Notons ici qu'on a pas de problème de régiosélectivité, qui a été discutée en L2 avec notamment la comparaison entre contrôle cinétique et contrôle thermodynamique.

On explique alors cette obtention à l'aide du modèle d'IRELAND, qui propose un état de transition cyclique, permis par la coordination du lithium avec l'oxygène et la stabilité d'un système sous conformation chaise (ici pseudo-chaise, on a des doubles liaisons...).

Exemple Sur l'exemple précédent, l'un des états de transition. L'autre, projeter. Insister sur l'écriture : on place l'amidure, puis le lithium, qui coordine l'oxygène qui permet de tracer la cétone. On a alors deux positions pour le groupement méthyle terminal. Pointer les interactions gauches et les interactions 1,3-diaxiales.

Dans le cas général, il s'agit de juger de l'importance du volume du groupement en lieu et place du tert-butyle ; s'il est très volumineux, les interactions gauches sont plus destabilisantes que les interactions 1,3-diaxiales et inversement.

Ici, on rationalise donc l'obtention majoritaire de l'énolate (Z).

Cependant, il ne s'agit que d'une première étape, et pour comprendre l'obtention d'un composé anti ou syn, il faut considérer l'approche de l'énolate et de l'aldéhyde.

4.1.2 Approche des réactifs

En partant de l'énolate (Z). L'approche se traduit ici aussi, en présence de métal coordinant, par l'utilisation d'un modèle faisant intervenir un état de transition cyclique à 6 centres. Il s'agit du modèle de ZIMMERMAN-TRAXLER.

Exemple Sur l'exemple de l'introduction, présenter l'obtention de l'un des énantiomère, avec une approche au tableau ; projeter l'autre.

Considérant les interactions 1,3-diaxiales, le composé obtenu majoritairement est le composé syn à partir de l'énolate Z.

En raisonnant sur l'énolate E, on arrive de façon analogue au résultat pour lequel le composé majoritairement obtenu est le composé anti.

Il s'agit d'une règle qu'on peut appliquer de prime abord avec les énolates de lithium, mais pour laquelle quelques subtilités existent.

4.2 Augmenter et contrôler la stéréosélectivité

4.2.1 Utilisation du bore

Une façon de contrôler la stéréosélectivité est d'utiliser du bore plutôt qu'une base forte azotée comme le LDA. Cela a principalement deux effets.

Sur la formation de l'énolate

L'utilisation de deux composés borés différents : $(\text{Cy})_2\text{BCl}$ et $(9\text{-BBN})\text{BOTf}$, en présence respectivement de triéthylamine et de DIPEA (diisopropyléthylamine).

La première combinaison amène à la formation d'un énolate E majoritaire; la seconde à l'énolate Z.

Si l'on reprend l'exemple de la synthèse totale traité, on voit qu'on utilise $(\text{Cy})_2\text{BCl}$, permettant d'obtenir l'énolate E qui amène donc à la formation des composés trans, ceux souhaités!

Sur le modèle de ZIMMERMAN-TRAXLER

Le modèle est en fait totalement conservé, à une nuance près. En effet, les oxygènes ne sont plus simplement coordonnés à un cation lithium, mais à du bore substitué!

Or, la liaison B–O est de 1.4 Å contre 2 Å pour Li–O. Cela a pour effet que le cycle de l'état de transition, en pseudo-chaise, est plus contraint. Les déstabilisations liées aux interactions stériques sont donc plus importantes! La diastéréosélectivité est accrue avec le bore.

Enfin, et cela nous amène vers la fin de l'exposé : le bore porte des substituants; le choix de ces substituants, en plus d'être important pour la formation de l'énolate, peuvent amener une énantiosélectivité s'ils sont chiraux. Mais de nombreuses autres façons de dyssymétriser la réaction existent, c'est ce qu'on voit en dernière partie.

4.2.2 Vers l'énantiosélectivité

Exemple Aldolisation avec utilisation d'une copule chirale : oxazolidinone d'EVANS. KÜRTI p. 162., à reproduire avec `aldolisation_evans.pdf`.

On pense bien qu'il faut considérer plus d'état de transition, avec la rotation possible de la partie oxazolidinone, pour laquelle il convient de minimiser le moment dipolaire en l'opposant à celui de la liaison C–O de la cétone.

Cela permet alors d'arriver à un énantiomère sélectivement, la réaction est énantiosélective. Cela dit, la stratégie n'est pas possible dans toutes les stratégies : il faut ne rien avoir d'un côté de la cétone voulue, quoi...

Exemple Un autre type de copule chirale... Sultame d'OPPOLZER, KÜRTI p. 9

Exemple Utilisation d'un catalyseur chiral, (S)-LLB, au lanthanide, KÜRTI p. 9.

Conclusion

On a vu au travers de cette leçon comment il était possible de rationaliser la stéréosélectivité avec un modèle particulier pour une réaction particulière, puis comment utiliser ces raisonnements pour augmenter ou contrôler la stéréosélectivité associée notamment en synthèse totale.

Mainenant, il faut penser que ces modèles ne concerne que l'aldolisation ici, mais que pour toutes les réactions présentant une stéréosélectivité, l'enjeu est le même : la rationaliser, pour l'utiliser et la contrôler à des fins de synthèses totale. Certaines stratégies se retrouvent, notamment le principe de l'utilisation d'auxiliaires chiraux pour aller vers l'énantiosélectivité, comme on pourrait l'étudier avec la réaction de DIELS-ALDER.

Fiche 5

Réactions d'oxydo-réduction en chimie organique

Pré-requis

pour une leçon utilisant les ressources de cette fiche, les pré-requis seraient :

- Oxydoréduction en solutions aqueuses (nombre d'oxydation, demi-équation) [L1]
- Réactivité en chimie organique (électrophilie et nucléophilie) [L2]
- Groupement fonctionnels (structure, réactivité...) [L2]
- Sélectivité en chimie organique (chimio, régio, stéréo) [L2]
- Chimie orbitalaire (orbitales frontalières) [L2]
- Groupements protecteurs des alcools [L2]
- Catalyse (définitions, principe, cycle) [L2]

Pédagogie Dans un plan de leçon, on pourra faire :

1. une partie introductive : qu'est-ce que c'est, quelle utilité en synthèse organique (convertir, aménager, protéger, déprotéger...), parler de chimiosélectivité ;
2. une partie oxydoréduction des alcools ;
3. une partie oxydoréduction des alcènes.

Ressources utilisées

- CLAYDEN
- NICOLAOU II pour les exemples de synthèse totale
- TIETZE pour les exemples complets de réaction
- CHAQUIN VOLATRON, Chimie organique, une approche orbitalaire
- DROUIN, introduction à la chimie organique
- FOSSET, PCSI
- COREY T2 pour MnO_2
- BRUCKNER pour l'ozonolyse

Introduction

Pédagogie Cours à donner à un niveau L2, s'inscrit en conclusion des cours de chimie organique dispensés en L2. Les notions d'oxydants et de réducteurs seront connues depuis la L1 et sont importantes pour comprendre comment s'articulent les conversions de groupements fonctionnel en chimie organique. Ce cours se veut être un premier aperçu de l'utilisation des réactions d'oxydo-réduction appliquées à la

synthèse organique. Par la suite, en L3, plus de détails pourront être données sur les fonctions opératoires et des mécanismes plus compliqués pourront être étudiés, en particulier sur des réactions présentant un intérêt en synthèse totale. Cet aspect de synthèse totale sera néanmoins déjà illustré en partie dans ce cours.

Les difficultés principales résident dans l'identification de ce qu'est une réaction d'oxydoréduction en chimie organique. Pour palier cela, les réactions seront toujours commentées en terme de groupement réduit/oxydé, en insistant sur la classe d'oxydation des carbones considérés plutôt que leur nombre d'oxydation. Aussi, si les difficultés persistent, l'écriture systématique d'équations bilans et de demie réactions pourra aider les élèves à reprendre le train en marche.

En TD : questions de cours et synthèse à trous ; en TP réactions classiques (camphre, menthol...), amener à plus d'autonomie dans les caractérisations...

Nous parlons ici d'oxydation et de réduction **en chimie organique**. Vous précédemment : oxydoréduction en solution aqueuses, avec la définition du nombre d'oxydation ; chimie organique, présentations des réactivités des différents groupements fonctionnels rencontrés. Ici, nous faisons un premier bilan de ces notions pour les appliquer à l'utilisation de réactions d'oxydoréduction en synthèse organique : stratégie d'interconversion de fonction principalement.

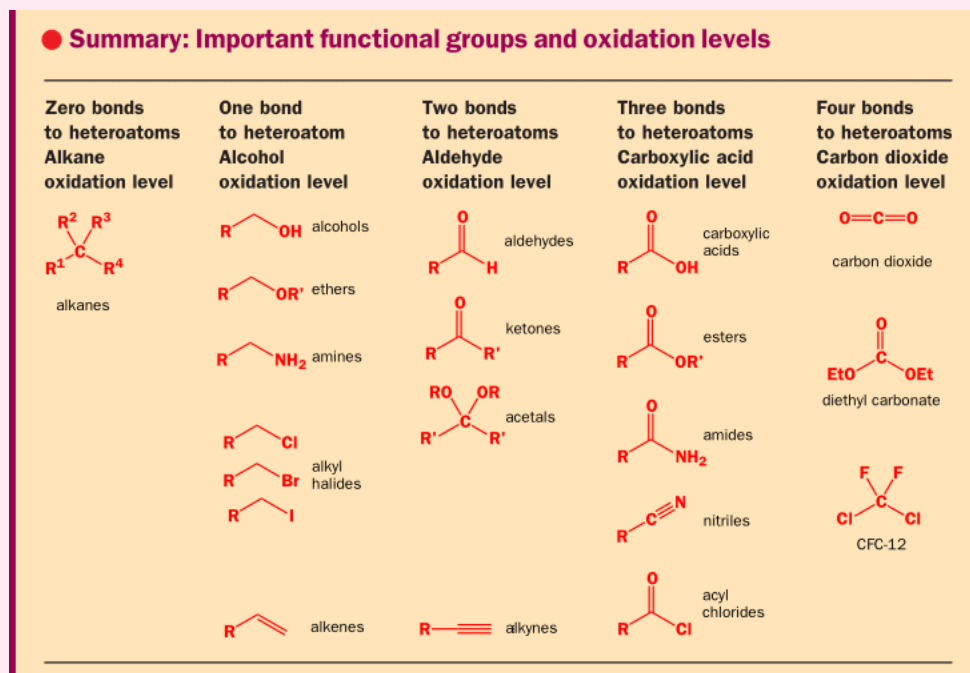
Exemple Synthèse totale de la (-)-colombiasine, NICOLAOU II p. 436., 5.2.4

On peut repérer les réactions qui nous intéresseront aujourd'hui : en regardant lors des transformations s'il y a changement de la classe de carbones. La classe d'oxydation est un outil plus fiable, en chimie organique, que le degré d'oxydation !

Remarque Se garder dans un coin l'exemple de l'hydratation ou la déshydratation...

Projection

Projeter un tableau récapitulatif sur la classe des carbones, dans le CLAYDEN, p. 37.



Objectifs Faire un bilan des connaissances acquises en L1/L2 (chimie organique, réactivité, oxydoréduction en solutions aqueuses, catalyse et chimie théorique...) en les réinvestissant pour comprendre et appliquer les conversions de groupements fonctionnels par oxydo-réduction.

Identifier les réactions d'oxydoréduction les plus courantes en chimie organique et acquérir les premiers réflexes sur l'interconversion des groupements fonctionnels.

Remarque Ce qui suit est un plan détaillé pour une leçon portant sur l'oxydation et la réduction en chimie organique, sans élément imposé... La leçon est une leçon « tiroir » dans le sens où l'on peut développer séparément plusieurs aspects. Il serait bon d'insister sur les concepts plutôt que de faire une leçon « catalogue », même si c'est un exercice compliqué sur cette leçon. Aussi, s'agissant d'une leçon de chimie organique, elle doit contenir des exemples complets (réels, conditions et rendement, *cf.* TIETZE pour cela). Au moins un mécanisme doit être entièrement traité.

5.1 Oxydation et réduction des alcools et des dérivés carbonylés

5.1.1 Oxydation des alcool

Lors de l'oxydation des alcools, on augmente le nombre de liaison avec des hétéroatomes pour le carbone considéré. Pour des alcools primaires, on pourra ainsi aller jusqu'à l'acide carboxylique (et possiblement s'arrêter à l'aldéhyde, c'est ce que nous verrons) alors que pour des alcools secondaires, l'oxydation mène à la cétone correspondante. Ce sont les différences dans les conditions opératoires et les réactifs qui permettent d'arrêter l'oxydation à l'aldéhyde ou de la continuer jusqu'à l'acide carboxylique, dans le cas des alcools primaires.

Exemple Oxydation d'un alcool secondaire (allylique, mais ce n'est pas ce qui est discuté ici !) par l'oxydant CrO_3 : source DROUIN p. 409.

On écrit les demies équations associées à l'oxydation de l'alcool et la réduction de CrO_3 en Cr^{3+} pour insister sur le caractère oxydoréduction ; on établit l'équation bilan.

Remarque Nombreux exemples dans la page 409 du DROUIN, prendre ce qui semble le plus adapté et intéressant sur le moment de la leçon.

Comme on le voit dans l'équation bilan, le CrO_3 agit en présence de protons : on utilise alors le réactif dit de JONES : $\text{CrO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4(\text{aq})$. On observe bien, avec les demies équations, un transfert électronique ! Il s'agit donc d'une réaction d'oxydoréduction.

Problème ici : si l'on a un alcool primaire, ces conditions amènent à l'acide carboxylique ; or on peut souhaiter vouloir seulement l'aldéhyde. On remédie à ça à l'aide d'un autre réactif : le réactif de SARETT, où l'oxydant est le même mais en présence de pyridine et d'acide chlorhydrique.

Exemple Exemple 6 de la page 409 du DROUIN, PCC + dichlorométhane pour l'oxydation de l'heptan-1-ol.

Remarque C'est l'absence d'eau qui permet de ne pas obtenir l'acide carboxylique : le faire remarquer, sans source d'oxygène comme l'eau, pas de sur oxydation.

Ces composés d'oxydations sont pourtant très dangereux (cancérogènes), on essaye donc de trouver les alternatives. Il en existe de nombreuses, certaines plus spécifiques que d'autres. On pourra citer l'oxydation du menthol par l'eau de JAVEL que l'on peut voir en TP, ou les réactifs d'oxydation ménagée comme MnO_2 ou d'oxydation forte comme KMnO_4 .

Remarque MnO_2 a pour action d'oxyder les alcools en position allyliques ; en général, en n'allant pas jusqu'à l'acide carboxylique. Le COREY, T2, précise que la réactivité de MnO_2 dépend notamment de son mode de préparation... (p. 619 en Fr).

Nous venons de voir comment augmenter le degré d'oxydation d'un carbone dans un composé organique : en synthèse, on peut être amené à souhaiter l'inverse, notamment pour avancer dans une synthèse et préparer des réactions de couplage.

Remarque Penser à y revenir avec l'exemple de synthèse totale.

5.1.2 Réduction des dérivés carbonylés

Pédagogie Dessiner formellement ce qui est souhaité : carbone lié à C, C et doublement à O, menant à carbone lié à C, C, H et O-H.

On voit bien qu'on forme une liaison C-H, il est donc nécessaire d'utiliser ce qu'on appelle un donneur d'hydrure : une espèce qui apporte, si on doit l'illustrer, un ion hydrure H^- . (par exemple : NaBH_4 ou LiAlH_4 , dont les noms sont à connaître (tétrahydruroborate de sodium et tétrahydruroaluminat de lithium) et que l'on comparera.)

Exemple Réduction de l'nona-5-one par NaBH_4 , tirée du TIETZE, réaction C1 p. 51.

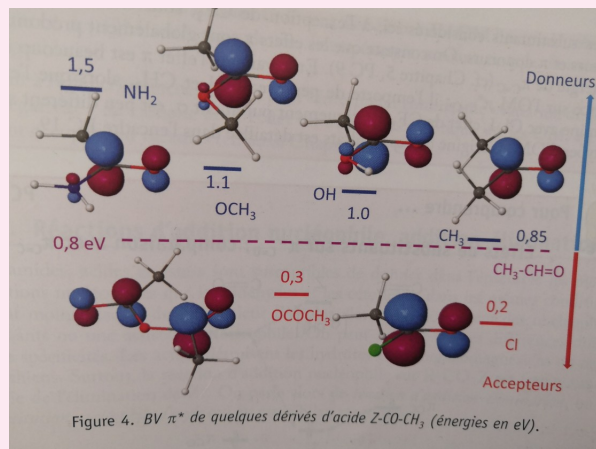
On attire l'attention sur la présence de l'éthanol : il s'agit d'un solvant protique, nous allons voir dans le mécanisme pourquoi on en a besoin !

On écrit le mécanisme, avec les deux réactifs et le solvant qui intervient, en dessinant l'état de transition associé, puis les produits. On remarque qu'on en sort avec $(\text{EtO})\text{BH}_3^-$ qui est encore réactif et peut encore donner des hydrures.

Remarque Parler de la chimiosélectivité de NaBH_4 par rapport à LiAlH_4 . Pourquoi ? Mobiliser quelques notions de chimie orbitale, faire le lien entre oxydant, gain d'électron, caractère électrophyle et enfin orbitale Basse Vacante.

Projection

CHAQUIN VOLATRON, p. 229



Exemple De chimiosélectivité : CLAYDEN p. 617.

Remarque Table de réduction... Un exemple sur wikipédia ou CLAYDEN, p. 622 pour comparaison entre quelques réducteurs (et pages avant pour mécanismes).

5.2 Oxydation et réduction des alcènes

5.2.1 Hydroboration des alcènes

Pédagogie Attention ! Le bilan de cette réaction n'est pas une réaction d'oxydoréduction ! Cependant, il s'agit d'une réaction bilan de deux réactions d'oxydoréduction successive : une réduction puis une oxydation lors de l'hydrolyse. Une idée peut être de présenter ce résultat en conclusion/ouverture, pour cibler le piège avec les élèves et leur montrer que les réactions d'oxydoréduction peuvent avoir un bilan qui n'en est pas une.

En L1, l'hydratation des alcènes en milieu acide a été étudiée et l'on aura vu que la réaction est régiosélective, et suit la règle de MARKOVNIKOV qui trouve son origine dans la stabilité du carbocation formé (règle de ZAITSEV). Pourtant, le produit majoritaire (issu du carbocation le plus stable, menant à l'alcool le plus substitué) n'est pas forcément le produit souhaité. Pour obtenir l'autre produit (dit anti-MARKOVNIKOV), on utilise alors d'autres conditions opératoires pour réaliser une hydroboration.

Exemple Hydroboration du 1-méthyl-cyclohex-1-ène par B_2H_6 et soude/eau oxygénée, *cf.* DROUIN p. 217.

Enfin, plutôt que de chercher l'oxydation d'un alcène en un alcool, on peut souhaiter former un diol voire rompre entièrement la liaison entre les deux carbones insaturés.

5.2.2 Réaction de LEMIEUX-JOHNSON

La coupure oxydante de LEMIEUX-JOHNSON se réalise en deux étapes, qui sont séparables. La première étape est l'oxydation de l'alcène en diol syn ; la seconde la rupture des carbones porteurs des groupements hydroxyles. L'oxydant nécessaire à la première étape est usuellement OsO_4 dont le réducteur associé est OsO_4H_2 . Ce premier étant cher et toxique, il est souvent utilisé en tant que catalyseur aux côtés d'un co-oxydant : par exemple le $tBuO_2H$, la N-oxyde de N-méthyl morpholine ou le periodate de sodium $NaIO_4$.

Exemple Oxydation du cyclohexène en deux étapes, FOSSET p. 1147.

Remarque Suivant le temps qu'il reste en leçon et les choix de mécanismes présentés, on pourra insister ou non sur le tracé du cycle catalytique avec formation de diol syn et régénération de tétraoxyde d'osmium.

On peut s'arrêter à cette première étape et utiliser le diol tel quel ou alors aller jusqu'à la coupure oxydante par l'ajout d'un second équivalent de $NaIO_4$.

Remarque Possibilité de coupure d'oléfine par ozonolyse : *cf.* BRUCKNER p. 506.

5.2.3 Utilisation de peracide

Formation d'époxydes.

Exemple FOSSET, p. 709, utilisation de peracide (m-CPBA) ; illustration de la stéréosélectivité faciale associée à la réaction (faces non équivalentes de l'alcène).

Remarque Sur l'ouverture des époxydes : approche du nucléophile (eau ou autre) en anti. Mène à des diols anti, contrairement à l'oxydation de LEMIEUX-JOHNSONS.

Nous venons de voir comment oxyder ou rompre une insaturation : on peut simplement souhaiter la réduire et obtenir l'alcane correspondant.

5.2.4 Réduction des alcènes

Il s'agit ici d'une chimie très vaste qui s'appuie le plus souvent sur l'utilisation de catalyseurs hétérogènes comme le Pd/C ou le Pt.

Remarque Il existe aussi des catalyseurs homogènes, par exemple avec le catalyseur de WILKINSON.

L'objectif étant de réduire un alcène en alcane, il faut introduire deux hydrogène dans le système moléculaire : cette opération sera réalisée à l'aide de H_2 et non d'un donneur d'hydrure comme précédemment, d'où la nécessité d'un catalyseur pour affaiblir la force de la liaison H–H.

Exemple Deux exemples dans le FOSSET, p. 703. Le premier montre que la réaction est prépondérante : rendement très important, pas de réactions parasites. Le second amène une information sur la stéréosélectivité de la réaction (syn-addition des hydrogènes).

Conclusion

Les points précédents permettent d'avoir une première idée de la boîte à outil du chimiste, en L2, pour réaliser de l'interconversion de fonction notamment. Comment mettre cela en pratique ? TP sur la réduction du camphre (différentes conditions, avec catalyseur sélectif...), l'oxydation du menthol, pour donner les réflexes de caractérisations peu traités ici (!).

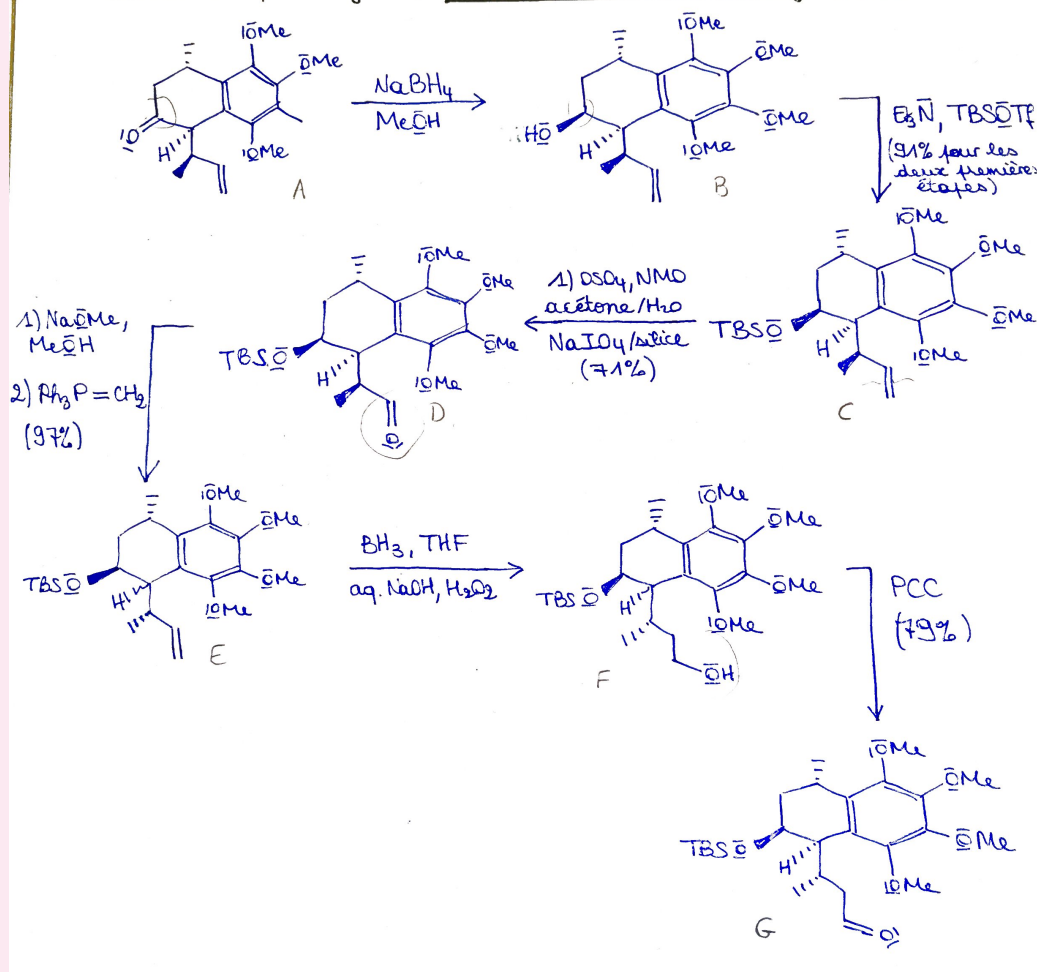
Dans la suite logique : utiliser ces notions pour comprendre le cheminement fait par des chercheurs lors d'une synthèse totale.

Projection

Synthèse totale de la (-)-colombiasine, NICOLAOU II, p. 436., retranscrite ici pour mettre à part les réactions de protection.

EXTRAIT DE LA SYNTHÈSE DE LA
COLOMBIASIN A

Nicolaou, Snyder, Classics in Total Synthesis II



où l'on reconnaîtra toutes les réactions étudiées dans cette fiche sur l'oxydation et la réduction en chimie organique.

Fiche 6

Fonction chimique : alcènes et alcynes

Remarque Les fiches « Fonction chimique » sont des compléments aux fiches de M. LECONTE.

Ressources utilisées

— Plans et fiches de M. LECONTE, que je remercie

Tutorat sur les alcènes avec M. MOSSER

Pour un titre « Les alcènes » avec élément imposé « Hydroboration », les plans proposés étaient les suivants :
À un niveau L2

1. Généralités sur les alcènes
2. Hydratation et halogénéation (MARKOVNIKOV)
3. Hydroboration (anti-MARKOVNIKOV)

permettant de faire étape par étape l'hydroboration (attention, en fin de leçon, donc risqué en terme de temps à y passer).

Remarque Attention, l'hydrohalogénéation n'est pas une réaction rédox, mais la (di)-halogénéation en est une !

Un plan plus tourné vers la synthèse totale, mais qui serait toujours L2 :

1. Aménagement fonctionnel des alcènes (de l'alcène à l'alcool)
 - (a) Position du problème : régiosélectivité
 - (b) Différentes stratégies : hydratation et hydroboration
2. Construction de squelette carboné à partir d'alcènes (DIEL-ALDER par exemple)

Introduction

Les alcynes et les alcènes font partie des composés insaturés, qui de fait présentent une réactivité intéressante pour la fonctionnalisation mais aussi, par le biais de certains couplages, pour la construction du squelette carboné.

Alcènes

Pédagogie Cours sur les alcènes qu'on pourrait donner à un niveau de L2 : de nombreuses choses à voir, accessible avant la L3 et qui sont essentiels (DIELS-ALDER notamment!).

6.1 Préparation des alcènes

6.1.1 β -élimination

6.1.2 Réaction de WITTIG

6.2 Propriétés d'oxydoréduction des alcènes

6.3 Aménagement fonctionnel des alcènes

6.3.1 Hydratation

6.3.2 Hydroboration

Remarque Possibilité de coupler ces deux parties, positionner le problème de la régiométrie (que l'on peut avoir évoquer plus haut : alcènes par nature deux sites réactifs en un!).

6.3.3 Hydrohalogénéation et halogénéation

6.4 Modification du squelette carboné à partir d'une fonction alcène

6.4.1 Réaction de DIELS-ALDER

6.4.2 Métathèse des alcènes

On pourrait proposer alternativement :

1. Présentation des alcènes
 - (a) Structure de la double liaison
 - (b) Propriétés physiques et spectroscopiques
2. Utilisation en chimie organique
 - (a) Formation
 - (b) Utilisation, réactivité

Alcynes

Pédagogie Cours sur les alcynes et leur réactivité serait à porter au niveau L3. Il y aurait donc de nombreux pré-requis puisque la réactivité des alcynes est appliquée en chimie industrielle, s'appuie sur des réactions organométalliques...

Remarque Attention, certaines sources disent parfois que les alcynes sont plus nucléophiles que les alcènes ; ce n'est pas ce qui est reporté dans le CHAQUIN, qui donne les orbitales frontalières et les énergies associées p. 117 pour l'acétylène (et avant pour l'éthylène).

Passage de M. LECONTE, en 40 min.

Introduction pédagogique

Les pré-requis sont les suivants, pour une leçon de niveau L3 :

- Réactivité en chimie organique [L2]
- Chimie orbitale [L2]
- Addition électrophile sur les alcènes [L2]
- Réduction des alcènes [L2]
- Sélectivité [L2]
- Catalyse [L3]
- Aménagement fonctionnel [L3]
- Réactions radicalaires [L3]
- Chimie industrielle [L3]
- Synthèse totale [L3]

Une catégorie de molécule déjà connue par les élèves, qui savent comment les repérer dans les spectroscopies usuelles ; on parlera peu de généralités et plus de réactivité et de leur préparation.

Leur réactivité est proche de celle des alcynes, mais certaines notions plus difficiles sont nécessaires, ce qui place la leçon au niveau de L3. Aussi, l'élément imposé sur les réactions de couplage permet d'ancrer cette leçon dans un cadre de synthèse totale.

Réaction de couplage définie par *Wikipédia* : association de deux hydrocarbures.

Première partie sur la formation des alcynes, puis partie sur le couplage et donc l'utilité pour la construction du squelette carboné.

Séquence sur la réactivité fonctionnelle, en L3 on pourra aller plus loin que ce qui aura déjà été fait : les aromatiques, les amines...

Difficultés Les difficultés sont : de bien voir quelles différences existent entre les alcynes et les alcènes et savoir isoler une réactivité fonctionnelle à partir d'exemples globaux (à partir d'une synthèse totale par exemple).

Séances de TD sur des synthèses totales et à trous. Réécriture de mécanismes déjà vus et écriture de mécanisme analogue. En TP, on peut envisager l'homocouplage du phénylacétylène, catalysé par du cuivre II.

4.5 min

Introduction

Projection

Exemples (**Source** : Drouin (pp. 262-263)).

Projection

OF de l'éthène et de l'acétylène, CHAQUIN, p. 117.

Nucléophilie et propriété du couple alcyne/alcynyle. Lien avec la synthèse totale dans la suite.

Objectifs Connaître des méthodes de préparation des alcynes.
Connaître la réactivité des alcynes.

6.5 Préparation des alcynes

6.5.1 Synthèse industrielle de l'acétylène

Intérêt de l'acétylène : précurseur de nombreuses molécules organiques.

Projection

Deux voies de synthèse de l'acétylène : à partir du calcaire ou à partir du méthane.

6.5.2 Un exemple de synthèse au laboratoire

Projection

VOLLHARDT (p. 577), double élimination pour conduire à l'alcyne

Présenter le mécanisme : en partant du composé dibromé, élimination par l'amidure en anti, obtention de double liaison C-C, bromée. Ensuite, seconde élimination par l'amidure de l'halogène cette fois ci, menant à l'alcyne terminal.

Remarque Insister sur la justification et la nécessité de trois équivalents de base.

15 min

6.6 Réactions de couplage faisant intervenir des alcynes

Couplage : assemblage de deux fragments hydrocarbures.

6.6.1 Alkylation d'un ion alcynyle

Projection

VOLLHARDT (p. 578), déprotonation par BuLi puis substitution nucléophile sur un halogénoalcane.

Remarque On peut aussi voir cette voie de synthèse comme une autre voie de synthèse des alcynes.

Projection

Dinémicine A, NICOLAOU (p. 90).

6.6.2 Couplage de SONOGASHIRA

20 min

Années 70 : essor des couplages palladocatalysés. Prix NOBEL en 2010 à HECK, SUZUKI et NEGISHI.

Projection

Couplage de SONOGASHIRA pour la dinémicine A dans le NICOLAOU (p. 86).

Projection

Cycle catalytique du couplage de SONOGASHIRA, voir KÜRTI (p. 424).

Rôle de chaque espèce, présentation des étapes.

6.7 Aménagement fonctionnel sur un alcène

Réactivité proche des alcènes, faire des parallèles.

6.7.1 Addition électrophile sur un alcyne

Halogénéation, hydratation, **hydroboration** (ici présentée)...

Projection

Hydroboration, DROUIN ; polyhydroboration !

Différence avec les alcynes : possibilité de polyhydroboration, sauf si le borane utilisé est très encombré.

Projection

VOLLHARDT (p. 586), alcool le moins substitué, aldéhyde obtenu.

6.7.2 Réduction des alcynes

28 min

Hydrogénation catalytique

Projection

Hydrogénation totale, DROUIN (p. 264).

Projection

Hydrogénation partielle, DROUIN (p. 264).

Catalyseur de palladium supporté sur carbonate de calcium ou sulfate de baryum, empoisonné par acétate de plomb et quinoléine.

Remarque Insister sur chimio ET stéréosélectivité.

Réduction par les métaux dissous

Projection

VOLLHARD (p. 580), menant à l'alcène (E).

Grande stéréosélectivité, inverse de la précédente; elle s'explique par le mécanisme que l'on présente : initialement, alcyne réagit avec le sodium dissous : premier SET ; addition de l'anion sur l'ammoniac ; second SET ; seconde addition sur l'ammoniac.

36 min

Conclusion

Projection

Slides bilan : Synthèses industrielles *versus* synthèses au laboratoire.

Réactivité : acidité de l'hydrogène terminal *versus* richesse de la liaison en électrons.

Questions

Questions	Réponses
Signatures spectroscopiques particulières : lesquelles ? en RMN ou IR ?	En IR deux signatures caractéristiques : s'il est terminal, C-H au delà de 3000 cm^{-1} , et C-C triple entre 2000 et 3000 cm^{-1} , région spécifique aux liaisons triples ; en RMN, repérer l'alcyne terminal aux alentours de 3 ppm, si le solvant ne permet pas d'échange
Et en RMN du carbone ?	Ça sort quasiment immédiatement après le pic de CDCl_3 , entre 90 et 100 ppm.
Et en IR, la bande de la triple liaison est-elle intense, et pourquoi ?	Bande peu intense car règles de sélection ne favorise pas cette variation : moment dipolaire faible.
$\text{p}K_a$ de l'acide... à nuancer... Comment on mesure un $\text{p}K_a$ si grand, dans l'eau ?	Mesure dans un autre solvant que l'eau et on le rapporte à la déprotonation d'une autre espèce dans l'eau.
Dans la partie de la synthèse des alcènes : la coke, qu'est-ce que c'est ?	Forme allotropique du carbone, semblable au charbon mais chargée en impuretés elles-mêmes calcinés.
Sur le mécanisme de double élimination, erreur, c'est un composé dibromé !	
D'autres méthodes de synthèses organiques d'alcynes ? Sans alcènes ?	COREY-FUCHS.
Autre exemple d'alkylation, où on utilise du sodium et non des ions lithium ? (pas spécifique aux alcynes)	Couplage de WURST.

Retour sur la double élimination : on a pas de problème de régio-sélectivité... c'est pas envisageable ici ? Qu'est-ce qui fait qu'on a pas de problème dans l'exemple projeté ?	Molécule symétrique... effet inductif du brome...
Sur le couplage de SONOGASHIRA, le cycle : dans le cas où l'on utilise du Pd II, qu'est-ce qui rend la réduction possible ?	L'amine peut jouer ce rôle. La phosphine aussi. Une chose mentionnée : palladium 0 en faisant de l'homocouplage des alcynes terminaux...
Quels sont les autres couplages d'alcynes ?	Un couplage de GLÄSER ou sa variante d' EGLINGTON, aussi hétécouplage de CADIOT-CHODKIEWICZ.
Pourquoi on utilise plus souvent du Pd II que du Pd 0 du coup ? Si on a déjà ce problème d'activation...	Dans son stockage, dégradation et empoisonnement.
Est-ce qu'on a vraiment fait le tour des couplages avec les alcynes ?	Cycloadditions (DIELS-ALDER), réaction ou couplage alcyne-azide catalysée par le cuivre : la chimie Click ! Équivalent thermique, réaction de HUISGEN, TRÈS IMPORTANTE EN CHIMIE MODERNE ASKIP.
Encombrement et sélectivité anti-MARKOVNIKOV... c'est vraiment l'encombrement qui permet de déduire ça ?	

Debrief

- Le plan est très bien, orienté sur un aspect organique.
- Les seuls éléments inorganiques ont été abordés en introduction, mais ont été réutilisés dans les autres parties... C'est un choix, mais un autre choix aurait pu être de faire une première partie sur la spécificité des alcynes, nature électronique, par rapport aux alcènes et alcanes...
- Attention, on privilégie bien le terme d'orbitales frontalières devant le jury de l'agrégation.
- Dans la réactivité, quelque chose à potentiellement mentionner, pourquoi pas en conclusion : tout ce qui concerne les polymères conducteurs (polyacétylène...), polymérisation radicalaire...
- Sur la conclusion, très très bien. Ajouter l'information de la stéréosélectivité de la réduction sur la diapo.

Fiche 7

Fonction chimique : les amines

Remarque Les fiches « Fonction chimique » sont des compléments aux fiches de M. LECONTE.

Ressources utilisées

- Plans et fiches de M. LECONTE, que je remercie
- CHAQUIN pour les données orbitalaires

Introduction

Pédagogie Leçon « cible » qui se placerait naturellement en L3 : on ferait un bilan autour des amines, avec quelques notions sur leur préparations et un focus sur chacune des propriétés de celles-ci (acido-basicité et nucléophile).

Ainsi, l'essentiel des pré-requis tourne autour des notions de chimie organique et de réactivité acquises en L1 ou L2, certaines réactions en L3...

En introduction, on pourrait rappeler quelques propriétés des amines

7.1 Formation

7.1.1 Réaction de GABRIEL

7.1.2 Réaction de STAUDINGER

7.1.3 (Alkylation de HOFMANN)

7.2 Propriétés acido-basiques

7.2.1 Bases pour la formation d'énolates

7.2.2 Piège à proton

7.3 Nucléophilie

7.3.1 Diazotation

7.3.2 Élimination de HOFMANN

7.3.3 Catalyseur nucléophile

Réflexions sur les plans

Possibilité de traiter d'un plan alternatif :

1. Retour sur les caractéristiques des amines
 - (a) Formation
 - (b) Acido-basicité
 - (c) Nucléophilie, orbitales moléculaires
2. Utilisation des amines en synthèse
 - (a) Piège à proton
 - (b) Catalyse nucléophile
 - (c) Alkylations et éliminations

Fiche 8

Réactions radicalaires

Ressources utilisées

- Fiche de M. LECONTE
- Leçon de S. LEGRAND, correction de F. CHEVALLIER
- synarchive.org
- CHAQUIN

Introduction

Pédagogie Cours de réactivité à placer en L3 (début), risque de demander de nombreux pré-requis et d'avoir un certain recul sur la synthèse totale, ses enjeux/son vocabulaire. Familiers des radicaux seulement en cinétique chimique puisqu'ils permettaient d'illustrer les mécanismes en chaîne : cela est bien sûr réinvesti ici, avec le vocabulaire d'initiation/propagation/terminaison.

Il s'agira de donner une description de ce que sont les radicaux et en quoi leurs propriétés permettent des réactions « à part » que sont les réactions radicalaires.

Difficultés : réactivité et stabilité des radicaux ; mécanismes peu usuels, nouveau formalisme ; nouvelles réactions/conditions, pas forcément à apprendre mais savoir rationaliser les mécanismes ou observations expérimentales.

Première partie consiste à donner les outils pour étudier ce qui est au centre des réactions radicalaires : la formation et stabilité des radicaux ainsi que leur réactivité.

Définition IUPAC : radical, entité moléculaire possédant un électron non apparié symbolisé par un point dans la formule brute.

Remarque Notons que :

- on exclut les composés paramagnétiques tels que le dioxygène dans cette étude ;
- l'électron non apparié est essentiel dans la description, comme on va le voir dans la partie qui suit, de la réactivité en lien avec les orbitales moléculaires.

Histoire Premier radical « découvert » en 1900 par M. GOMBERG.

8.1 Radicaux, formation et réactivité

Introduire la formation de radicaux : en particulier rupture homolytique à mettre en opposition à la rupture hétérolytique avec lesquelles les étudiant-es sont familier-es. Commençons par décrire ce qu'est un radical, notamment d'un point de vue des orbitales moléculaires.

Pédagogie Permet d'expliquer la stabilité d'un radical substitué plus facilement par la suite ; il faut déjà avoir introduit la SO.

8.1.1 Orbitale semie-occupée et réactivité

Voir p. 52 du CHAQUIN, LPS9 Interaction molécule-radical (électrophile et nucléophile).
Penser par la suite dans la leçon à revenir sur cette réactivité particulière ?

8.1.2 Stabilité des radicaux

Voir CHAQUIN, p. 57, stabilité expérimentales des radicaux puis LPS stabilité thermodynamique des radicaux carbonés.

8.2 Aménagement fonctionnel

Remarque Décrire un mécanisme en chaîne, être sûr de traiter d'un peu de chimie orbitale (voir CHAQUIN, p. 112.)

8.3 Création de liaison C–C

Remarque Faire un mécanisme en début de cette partie, être sûr de le traiter.

Conclusion

Fiche 9

Éléments de stratégie de synthèse de complexes

Ressources utilisées

- SHRIVER, Chimie inorganique
- KETTEL, Physico-chimie inorganique, (dont effet trans)
- HUHEEY, Chimie inorganique (dont effet trans)
- BUP 12/207 vol. 101 : effet chélate et macrocyle, effet template (voir aussi site de M. VÉROT pour données thermodynamiques)
- j. chem. edu. 1997, 74(3)325, exemples de synthèses en laboratoire...
- JEAN, pour les aspects orbitaux
- ALBRIGHT, pour les aspects orbitaux
- MATHEY et SEVEIN, pour les aspects orbitaux
- LEHN pour des exemples en chimie supramoléculaire (synthèse de sépulcrates...)

Introduction

Pédagogie Dans le cadre d'une leçon ou même d'un cours, ne pas hésiter à préciser qu'on peut restreindre l'étude de différentes façons :

- choix de ne traiter que les complexes plans carrés ;
- choix de ne s'intéresser qu'au métaux du bloc d.

Remarque Absolument éviter de découper une leçon sur la synthèse des complexes en « Aspects thermodynamiques » et « Aspects cinétiques ». La raison principale est la très grande difficulté à rationaliser et décorrélérer ces deux types d'aspects pour la synthèse des complexes.

Pédagogie Difficulté pour des élèves (et pour les enseignants) consiste en la difficile rationalisation de certains effets observés, qu'il faut parfois passer sous silence.

9.1 Notions essentielles

9.1.1 Réactivité – substitution de ligand

Position du problème

Substitution de ligand monodentate

Mécanismes associatif, concerté et dissociatif : décrits dans le SHRIVER, Physico-chimie inorganique, étudié aussi dans la fiche « LC5 Théorie de l'état de transition » S'intéresser aux décomptes électroniques, à la labilité des ligands, (liée) à la possibilité d'oxyder ou réduire le centre métallique...

Remarque Réactivité – autres réactions : plutôt du domaine de la chimie organométallique ?

9.1.2 Effets classiques

Remarque Le jury a tendance à dire que les candidat·es vont vers des choses trop compliquées. Il est possible de faire simple, concret, et toujours intéressant. On peut décrire un effet, parler de série (existe pour l'effet trans, comme pour la série spectrochimique) établie expérimentalement... sans aller vers la rationalisation.

Effet trans

Exemple Effet trans pour la synthèse du cis-Pt.

Décrit dans les trois sources principales...

Remarque On peut parler d'effet trans cinétique ou thermodynamique

Effet chélate pour les polydentate

Effet macrocycle, effet template

9.2 Mise en application

9.2.1 Les ligands phosphine

Effet stérique

Parler de l'angle de TOLMAN, qui mesure la gêne stérique d'un métal dans un complexe de transition, et permet usuellement de classer les ligands phosphines.

9.2.2 Une synthèse/rétrosynthèse

9.2.3 Parallèles avec la biochimie inorganique...

9.2.4 Quelles caractérisations ?

RMN du proton, par exemple pour le cis et trans platine : le platine a un spin 1 et on peut observer un couplage Pt-H si le complexe est diamagnétique. On peut aussi envisager la RMN hétéronucléaire, en particulier sur le phosphore...

Diffraction de rayons X sur monocristal.

Conclusion