

# Chimie organique

## 1 Principes généraux

- (i) Les constantes de vitesses/les constantes d'équilibre (ex :  $pK_A$ ) peuvent être justifiées par la stabilité/réactivité des espèces (ex : les bases conjuguées) dans le milieu donné.
- (ii) La délocalisation/mésomérie augmente la stabilité (effet M). Typ. liaisons conjuguées, cycles aromatiques. Explique la stabilité des carbocations en fonction de la classe.
- (iii) La gêne stérique diminue la réactivité. Plus la classe augmente, moins la solvation se fait facilement.
- (iv) La polarisabilité favorise la rupture de la liaisons et donc les substitutions/additions/éliminations (interaction mou/mou). En descendant les périodes, les orbitales sont plus diffuses, la polarisabilité augmente.
- (v) Les charges concentrées (haut du tableau périodique) favorisent les réactions acide/base (dur/dur).
- (vi) En général, la basicité est anticorrélée à la nucléofugacité.
- (vii) Les carbocations sont stabilisés par des effets inductifs donneurs d'électron (double liaisons, cycles aromatiques) et déstabilisés par des effets inductifs attracteurs (atomes électronégatifs), c'est l'effet I, moins fort que M.
- (viii) L'aromaticité (critère de Hückel) a un effet stabilisateur. Cela permet de justifier la force des acides ou bases et donc les valeurs de  $pK_A$ .
- (ix) Argument dur/dur, mou/mou avec proximité dans le tableau périodique.

Un milieu acide favorise les protonations sur C=O donc les additions.

## 2 Configurations et conformations des molécules

### Représentation des molécules

Représentations non structurales : formule élémentaire (pourcentages en éléments) et formule moléculaire (formule brute). Isomérisie de constitution : même formule moléculaire.

Représentations structurales non-spatiales : développé, semi-développé (omettre liaisons avec H), topologique (ne subsiste que les hétéroatomes). Isomérisie de position (ex : propan-1-ol et propan-2-ol) : régioisomères.

Représentations planes : Cram, projection de Newman.

### Isomérisie de constitution

Isomérisie de constitution : même formule brute mais pas le même enchaînement des atomes (formule développée différente).

### Isomérisie de configuration

Isomérisie de configuration. Stéréoisomères (isomères de même constitution). Se distinguent par leur configuration. Même formule semi-développée mais repr. de Cram souvent différente.

### Chiralité, énantiomères

Chiralité. Image spéculaire. Enantiomorphe, énantiomères (couple d'images miroir non superposables). Existence d'un plan ou centre de symétrie → achiral. Atome de carbone stéréogène :  $AX_4E_0$ , lié à 4 substituants différents. Repérage : écarter le méthyle ( $CH_3-$ ), méthylène ( $-CH_2-$ ), les doubles et triples liaisons.

### Nomenclature, règle CIP, descripteur stéréochimique

Nomenclature. Règles de Cahn, Ingold et Prelog (CIP). Classement par Z, parcours d'arbre. Cas des insaturations et atomes fantômes. Cas des cycles. Descripteurs stéréochimiques R, S.

## Enantiomères, pouvoir rotatoire

Enantiomères. Propriétés physiques scalaires (température de changement d'état, solubilité, masse volumique...) sont identiques pour un couple d'énantiomères. Différence sur quantités vectorielles. Echantillon optiquement actif (dévie le plan de polarisation d'une polarisation rectiligne). Pouvoir rotatoire. Loi de Biot.  $\alpha_{exp} = [\alpha]_{\lambda}^{\theta} l c_{mass}$ . Pouvoir rotatoire spécifique  $[\alpha]_{\lambda}^{\theta}$  deg·mL/g/dm dépend du composé, de la température, de la longueur d'onde, du solvant.  $l$  en dm,  $c_{mass}$  en g/mL (pas la concentration molaire!). On peut noter  $[\alpha]_D^{25}$  pour 25°C et  $\lambda$  à la raie D du sodium à 589 nm. Additivité. Convention (+) si sens horaire du point de vue de l'observateur du rayon. Dextrogyre (+), lévogyre (-). C'est la convention inverse du sens trigonométrique. Décorrélé du descriptif stéréochimique R,S. Pouvoir rotatoire opposé pour deux énantiomères d'un couple. Mélange racémique : mélange équimolaire de deux énantiomères d'un couple. Un mélange racémique a un pouvoir rotatoire nul. Excès énantiomérique  $ee = |n_g - n_d| / (n_g + n_d)$  (idem contraste en optique avec les  $c_{mass}$ ). Pureté optique  $po = |\alpha| / \alpha_{max} = ee$  lorsque la loi de Biot est vérifiée. Solution énantiomériquement pure :  $ee = po = 1$ . Propriété chimique : en l'absence d'autre composé chiral, deux énantiomères d'une molécule chirale réagissent identiquement avec une molécule achirale et différemment avec une molécule chirale.

La loi de Biot n'est pas vérifiée lorsque les composés s'associent en dimères. C'est l'**effet Horeau**. Par exemple, les acides carboxyliques peuvent s'associer en dimères par liaison hydrogène dans les solvants apolaires. Alors  $po < ee$ .

## Diastéréoisomérisation

Diastéréo(iso)mérie : stéréoisomères non énantiomères. Ex : molécules avec deux atomes de carbone stéréogènes. (R, R) et (S, S); (S,R) et (R,S) sont deux couples d'énantiomères. Le reste, (S, S) et (S,R) par ex., sont diastéréoisomères (diagramme). Cas dégénéré XYZC-CXYZ où (R,S)≡(S,R) et est achiral. Stéréodescripteur *méso* pour l'espèce achirale d'un ensemble de diastéréoisomères avec au moins un composé chiral. Typiquement, lorsque deux C stéréogènes sont voisins et ont les mêmes substituants, (R,S)≡(S,R)≡ composé méso. Diastéréoisomérisation (de descripteur Z,E) engendrée par une double liaison C=C (c'est un élément stéréogène). Position cis-trans de groupes. Descripteur stéréochimique Z,E (regarder les groupes prioritaires dans la règle CIP). Diastéréoisomères ont des propriétés physiques différentes. Pour compter les stéréoisomères, compter  $n$  carbones stéréogènes,  $m$  doubles liaisons pouvant engendrer une stéréoisomérisation Z/E  $\rightarrow 2^{n+m}$ . S'il y a un plan de symétrie qui peut conduire à un composé méso, c'est  $\rightarrow 2^{n+m} - 1$ .

## Activation optique, méthodes de dédoublement

Activation optique (produire des composés chiraux non-racémiques). Dédoublement (séparation d'un mélange racémique). Méthodes de dédoublement : cristallisation spontanée en cristaux énantiomorphes (uniquement 5% des couples), réaction de (R)-A et (S)-A avec produit énantiomériquement pur (R)-B par exemple, appelé agent de dédoublement chiral pour former diastéréoisomères (R,R), (R,S) et séparer plus facilement puis réaction inverse.

## Configuration absolue, diffraction anormale des rayons X

Configuration absolue. Diffraction anormale des rayons X : le rayonnement incident est proche de la résonance des atomes du cristal, qui sont excités par absorption des photons. Le facteur de diffusion atomique devient complexe, ce qui est lié à une variation de l'indice de réfraction et du coefficient d'absorption. C'est une diffusion inélastique. Diffraction anormale des rayons X  $\rightarrow$  (+)-tartrate est (R,R). Configuration relative, filiation stéréochimique.

## Stéréoisomérisation de conformation, conformères

Analyse conformationnelle. La liaison C-C n'est pas en rotation libre. Conformations : structures qui diffèrent par rotation autour de liaisons simples. Angle de torsion, angle de dièdre. Conformation éclipsée, décalée. Ex : éthane. Atomes d'hydrogènes s'interpénètrent en conformation éclipsée (dessin profil  $E_p(\theta)$ )  $\rightarrow$  conformation décalée plus stable. **Conformère** : conformation correspondant à un minimum local d'énergie potentielle. Etat de transition, **barrière de rotation** (dessin). Energie d'activation. Signification cinétique de la barrière de rotation. Formule d'Eyring  $k = k_B T / h \cdot \exp(-\Delta G^\ddagger / RT)$  et vitesse de rotation. Ex : butane. regarder l'orientation des groupes méthyles (dessin avec projection de Newman). Nomenclatures : (i) éclipsé/décalé, syn/gauche/anti (ii) syn/anti (même/différent demi espace), périplanaire/clinale (même/différent plan, quand on est périplanaire on est éclipsé syn ou éclipsé anti dans la première nomenclature). Dessin  $E_p$ . Les conformations éclipsées sont des états de transition et les décalées sont des conformères.

## Interaction butane gauche

Interaction butane gauche : différence entre méthyle-méthyle décalé gauche et décalé anti (le plus stable).

### Conformères du cyclohexane, chaise, position équatoriale, axiale

Représentation en projection plane, respect du parallélisme réel des liaisons. Exemple fondamental du cyclohexane. Conformation chaise : liaisons en vis-à-vis dans le cycle sont parallèles, les H axiaux alternent haut/bas, les H équatoriaux sont dans la direction contraire à la liaison  $n + 2$ . Représentation de Newman. Conformation bateau (clair en repr. de Newman, éclipsée). Conformation croisée (huit couché en proj. plane). Conformation bateau : 4 carbones coplanaires. Conformation enveloppe : 5 atomes de carbone coplanaire, état de transition, d'énergie la plus haute. Conformation croisée : en forme de huit, métastable. Résumé : états de transition : bateau, enveloppe, conformères : chaise et croisée. Par ordre de stabilité : chaise, croisée, bateau, enveloppe. Dessin du diagramme énergétique. Inversion de la chaise, H axial ↔ H équatorial. **ODG**: barrière d'énergie : 43 kJ/mol. Important dans les cyclohexanes substitués. Préférence de la conformation équatoriale (car les portions butane sont décalées anti au lieu de décalées gauche). Composés **anacomériques**, "fixés dans une conformation" si  $E_{axial} - E_{équatorial} > 20$  kJ/mol. Plan moyen. Alternance des orientations des substituants axiaux (et équatoriaux) par rapport au plan moyen. Substituants en position relative cis ou trans, ce qui apparaît dans la repr. de Cram. Invariance de la relation cis/trans par changement de conformation.

### Diastéréoisomérisation dans les cyclohexanes substitués

Dans les cyclohexanes substitués, il peut y avoir diastéréoisomérisation : (i) car il existe un (ou plus) carbone stéréogène (R/S, avant/arrière dans repr. de Cram) (ii) il y a plusieurs substituants dans un cycle (cis/trans). Ex : le cis/trans-4-méthylcyclohexanol en repr. de Cram a deux formes diastéréoisomères cis/trans sans carbone stéréogène. Equilibre conformationnel (d'inversion de la chaise) axial-axial ⇌ équatorial-équatorial (plus stable). Explication des différences de réactivité des groupes suivant leur position axiale/équatoriale. Estimer la différence d'énergie en comptant nombre d'interaction butane gauche (BG). **ODG**:  $\Delta E_{BG} = 3.6$  kJ/mol. Ex : deux interactions BG dans le méthylcyclohexane axial (zéro dans l'équatorial). Trans-1,2-diméthylcyclohexane : 4 BG pour le axial-axial (2 pour chaque axial) et 1 BG pour le équatorial-équatorial (entre les deux substituants, clair avec proj. de Newman). Pour deux substituants : indépendance (1,4), interaction butane gauche (1,2), interaction (1,3) diaxiale stérique **ODG**: 1-20 kJ/mol. Cependant, le cis-1,3 diaxial peut être plus stable que cis-1,3 diéquatorial s'il favorise l'établissement d'une liaison hydrogène (ex :  $-\text{NH}_3^+$  avec  $-\text{CO}_2^-$ ).

### Configuration vs. conformation

**ODG**: Barrière d'énergie pour la diastéréoisomérisation (Z-E butène)  $\sim 260$  kJ/mol (éclipsé-décalé éthane). Barrière d'énergie pour la conformation  $\sim 10$  kJ/mol.

### Atropoisomérisation

Atropoisomérisation : stéréoisomères ne différant que par rotation autour d'une liaison simple. Exemple : le cas du biphenyle.

### Stéréosélectivité, stéréospécificité

Réaction stéréosélective (un stéréoisomère est favorisé). Réaction stéréospécifique (configuration des produits dépend de la configuration des réactifs).

## 3 Substitutions nucléophiles

### Hétéroatomes, polarisabilité, moment dipolaire

Hétéroatomes en chimie organique (autre que C,H). Liaison C-C sont peu polarisées, peu polarisables. C-O, C=O polarisée. **ODG**: 1 Debye =  $3.33 \times 10^{-30}$  C.m. Idem C-N, double, triple. Moment dipolaire augmente avec la multiplicité des liaisons. Liaisons carbone-halogène (F, Cl, Br, I) : en descendant les périodes, la différence d'électronégativité diminue mais la longueur de liaison augmente → moment dipolaire  $|p| = q|d|$  varie peu.

### Réactifs nucléophiles, centres électrophiles, groupe nucléofuge, substrat et réactif

Réactifs nucléophiles : porteurs de doublet non liant ou faiblement lié, pouvant se lier à un atome d'une autre molécule pour former une liaison. Ce sont des bases de Lewis. 3 types : charge formelle négative, neutre, lié à un H. Ex : ions halogénure, amines, alcools, C dans  $\text{CN}^-$  etc. Centres électrophiles : atome déficient en électrons ou qui porte un doublet qui peut se séparer de cet atome (susceptible de former des liaisons). 3 types : lacune électronique (octet non vérifié), un doublet  $e^-$  d'une liaison multiple est plus localisé sur l'atome voisin plus électronégatif, possibilité de rupture hétérolytique *i.e.* rupture de liaison avec localisation du doublet de liaison sur l'atome/groupe d'atomes voisin (qualifié de groupe nucléofuge) . Ex : carbocations, atome de carbone dans fonction aldéhyde, cétone, ester,

nitrile, chlorure d'acyle,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$  etc. Les électrophiles réagissent avec les nucléophiles. Attention : charge formelle + dans repr. de Lewis ne veut pas dire électrophile. Ex : ion ammonium  $\text{NH}_4^+$  pas électrophile car ne peut former de liaison supplémentaire. Formalisme des flèches courbes. Groupe nucléofuge/partant (par nature nucléophile *i.e.* accapare des électrons). Ex : comportent atomes très électronégatifs. Substrat (qui a le plus de C), réactif (structure simple). Substrats primaires, secondaires, tertiaires.

### Substitution nucléophile

Substitution nucléophile aliphatique (convention réactif) : le réactif est nucléophile et le substrat possède un carbone saturé électrophile, porteur d'un groupement nucléofuge. Le réactif nucléophile se substitue au groupement nucléofuge. Souvent sous contrôle cinétique.

#### Mécanisme $S_N2$

Substrat primaire/secondaire, mécanisme  $S_N2$ , acte élémentaire bimoléculaire, ordre global  $2 = 1$  (réactif) + 1 (substrat) suit Van't Hoff. Pour des réactifs de type  $|\text{Nu-H}$ , mécanisme est suivi par une déprotonation rapide du produit de substitution nucléophile (convention : par rapport au réactif). Ex : typiquement si nucléophile est un O avec deux doublets non liants. Le proton se lie alors aux molécules de solvant. Pour un acte élémentaire type  $S_N2$ , processus concerté, réaction synchrone, état de transition symétrique avec alkyle localement plan et où le nucléophile arrive en position *anti* par rapport au groupe nucléofuge (dessin)  $\rightarrow$  inversion de Walden  $\rightarrow$  souvent, lorsque l'ordre de CIP est conservé, il y a inversion du descripteur stéréochimique R/S. Il se passe deux ruptures hétérolytiques (C-groupe partant, groupe nucléophile).

Pour avoir une vitesse élevée lors d'une  $S_N2$ , il faut un nucléophile chargé (augmente les interactions électrostatiques), un nucléophile et un nucléofuge polarisables (interactions orbitales), un nucléophile et un électrophile peu encombrés (gêne stérique), solvant apolaire aprotique pour que les nucléophiles anions soient réactifs et donc pas trop solvatés. Pour un nucléophile neutre, il faut un solvant polaire aprotique.

#### Mécanisme $S_N1$

Substrat tertiaire (stabilité du carbocation), mécanisme  $S_N1$  ordre global  $1 = 1$  (substrat) + 0 (réactif). Suggère un mécanisme en deux actes élémentaires (typiquement formation du carbocation puis addition nucléophile  $A_N$ ) avec étape cinétiquement déterminante monomoléculaire (typ. formation carbocation). Dessin coordonnée de réaction avec intermédiaire de réaction. Le carbocation a une structure localement plane  $\text{AX}_3\text{E}_0 \rightarrow$  équiprobabilité d'approche du nucléophile par l'un des deux demi-espaces  $\rightarrow$  mélange racémique  $\rightarrow$  pas de stéréosélectivité. Mais il peut y avoir stéréosélectivité si la molécule possède un autre centre stéréogène ou pour des raisons cinétiques (le contre-ion nucléofuge est libéré "lentement", l'addition nucléophile se fait du côté *anti*).

Pour avoir une vitesse élevée lors d'une  $S_N1$ , il faut un nucléofuge polarisable, un substrat (typ. halogénure) tertiaire, un solvant polaire protique (stabilise le carbocation et le nucléophile si c'est un anion).

### Stabilisation des espèces ioniques par délocalisation, cas des carbocations

Stabilisation des espèces ioniques repose sur la délocalisation de la charge : déformation du nuage électronique (effet inductifs), existence de plusieurs formes mésomères de l'ion donc plusieurs positions possibles de la charge formelle (effet mésomère). Cas fondamental des carbocations : carbocation tertiaire est plus stable que secondaire qui est plus stable que primaire. "Plus un carbocation est substitué (porteur de groupements alkyles), plus il est stable."

**Les groupements alkyles stabilisent les carbocations par hyperconjugaison.** Substituants alkyle sont des groupements **inductifs donneurs** (d'électron), comblent le déficit électronique. Stabilisation par liaisons doubles (ex : carbocations allyliques) ou noyaux aromatiques (ex : carbocation benzylique) qui sont des **mésomères donneurs** : stabilité des carbocations par délocalisation/mésomérie. Quand on écrit les formes mésomères d'un carbocation où le duo lacune-charge formelle + est à côté d'un benzène, il y a 3 autres formes mésomères où le duo lacune-charge formelle + se situe sur le benzène (p576).

### Cinétique, mécanisme et classe de substrat

Cinétique, mécanisme et classe de substrat. Les halogénoalcane primaires et secondaires réagissent beaucoup plus vite que les tertiaires suivant un mécanisme  $S_N2$ . Les halogénoalcane tertiaires réagissent beaucoup plus vite que les primaires et secondaires suivant un mécanisme  $S_N1$  (se souvenir que plus le carbocation est substitué, plus est plus stable).  $S_N1$  et  $S_N2$  sont des **mécanismes limites**. Le chemin réel est un mélange des deux. Ordre de stabilité des carbocations en phase gazeuse (d'abord regarder classe primaire, secondaire, tertiaire puis s'il est benzylique/allylique).

Exemple : montrer que l'application du postulat de Hammond permet d'interpréter le fait que le 2-bromo-2-méthylpropane réagit plus vite que le 2-bromopropane avec les ions chlorure suivant un mécanisme  $S_N1$ .

### Influence de l'encombrement stérique

Influence de l'encombrement stérique. Pour  $S_N2$ , l'encombrement stérique est un facteur déterminant pour la cinétique. Le nucléophile doit pouvoir interagir avec le carbone fonctionnel. La présence de groupes volumineux (ex : bromoalcanes) ralentit le processus. C'est beaucoup moins le cas pour  $S_N1$ .

### Influence des nucléophiles

Influence du nucléophile. Nucléophilicité. Facteurs : (i) **solvatation de l'ion** (ii) **polarisabilité** de l'ion (croissante par période dans la classification). Plus le nuage électronique est déformable, plus l'ion est apte à former des liaisons avec l'atome de carbone (ex :  $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$  par ordre de nucléophilicité). Le nucléophile basique chargé est plus nucléophile que le nucléophile acide conjugué. Avoir un bon nucléofuge est plus important pour  $S_N1$  que  $S_N2$  car l'étape cinétiquement déterminante de  $S_N1$  est la formation du carbocation. Avoir un bon nucléophile est plus important pour  $S_N2$  que pour  $S_N1$ .

### Influence du solvant

Influence du solvant. Facteurs : **polarité et proticité**. Polarité : deux paramètres  $\epsilon_r$  (macroscopique) et  $\vec{\mu}$  (microscopique), aptitude à solubiliser les ions/molécules de fort moment dipolaire. Augmentation de polarité augmente vitesse de  $S_N1$  (le carbocation est ionique donc d'autant mieux stabilisé que le solvant est polaire, puis postulat de Hammond). Qualitativement, un **solvant polaire solvate d'autant mieux un ion qu'il est petit est que sa charge est plus forte ou plus localisée. Pour  $S_N2$  avec un nucléophile chargé, la réaction est ralentie par un solvant polaire.** En effet, la charge est localisée sur le nucléophile en début de réaction, sur le nucléofuge en fin de réaction et sur l'ensemble du système à l'état de transition, qui constitue un ensemble chargé volumineux. Plus un solvant est polaire, plus le réactif nucléophile sera stabilisé par solvatation par rapport à l'état de transition. **Pour  $S_N2$  avec un nucléophile neutre, un solvant polaire accélère la réaction.** L'état de transition produit une séparation de charge  $\rightarrow \vec{\mu}$ . Proticité : aptitude à établir des liaisons hydrogène avec d'autres molécules (posséder des H liés à des hétéroatomes comme O, N, S qui possèdent des doublets non-liants souvent). **Rôle du solvant** : solubiliser les réactifs pour qu'ils se rencontrent mais pas trop sinon leur niveau d'énergie est abaissé, ce qui augmente l'énergie d'activation de la réaction. Les nucléophiles chargés négativement sont susceptibles de se lier par liaison hydrogène aux solvants protiques, ce qui les rend peu réactifs. Le solvant idéal pour les processus  $S_N2$  avec un nucléophile anionique est aprotique et polaire (assez pour solvater le nucléophile, pas trop pour ne pas trop le stabiliser). Résumé : polaire protique pour  $S_N1$ , polaire aprotique pour  $S_N2$ .

### Influence du nucléofuge

Influence du nucléofuge. Les réactions sont d'autant plus accélérées quand la rupture hétérolytique (ex : carbone-halogène) est facilitée (énergie de liaison faible). Pour les halogénures,  $R-I > R-Br > R-Cl$  (réagit plus vite que). Le facteur prépondérant est la polarisabilité de la liaison. (?)

### Résumé des mécanismes limites

#### $S_N1$

- cinétique d'ordre 1 : l'étape cinétiquement déterminante est la formation du carbocation plan.
- l'information stéréochimique est perdue à cause du passage par un carbocation plan  $AX_3E_0 \rightarrow$  les produits sont en mélange racémique.
- pour raisonner sur la cinétique, il faut raisonner sur la stabilité du carbocation : stabilisation par hyperconjugaison, solvant polaire protique.

#### $S_N2$

- cinétique d'ordre 2 : processus concerté.
- diastéréospécificité : la stéréochimie déterminée par l'inversion de Walden due à la substitution en anti.
- la gêne stérique est un facteur important pour le processus concerté.
- le solvant ne doit pas trop stabiliser le réactif  $\rightarrow$  solvant apolaire aprotique pour les nucléophiles chargés, solvant polaire aprotique pour les nucléophiles neutres.

## 4 Eliminations

### Carbone $\alpha$ , $\beta$

Carbone  $\alpha$  : carbone fonctionnel. Carbones  $\beta$  : carbones directement liés au carbone  $\alpha$ .

### $\beta$ -élimination

Placé en présence d'une base forte (capte des protons), un substrat qui porte un groupe nucléofuge en  $\alpha$  et un atome d'hydrogène H en  $\beta$  peut subir une réaction d'élimination par perte du groupe partant et d'un proton porté en  $\beta$  pour former une double liaison C=C : c'est la  $\beta$ -élimination. Le composé formé est un alcène. **Résumé** : un nucléophile [Nu en  $\alpha$  et un hydrogène H en  $\beta$  partent et il y a formation d'une double liaison C=C. NB : déshydrohalogénéation :  $\beta$ -élimination quand le substrat est un halogénoalcane.

### Types d'élimination

Trois types d'élimination : E2, E1, E1(CB) pour conjugated base, la déprotonation a lieu avant le départ du nucléofuge (mécanismes).

E2. Ordre 2. Elimination en anti  $\rightarrow$  réaction diastéréospécifique. Explication : conformation anti est plus réactive, recouvrement en phase favorable (dessin). Régiosélectivité. Règle de Zaitsev : on obtient majoritairement l'alcène le plus substitué. Règle de Zaitsev généralisée : on obtient majoritairement l'alcène le plus stable. La vitesse augmente avec la force de la base ( $\text{NH}_2^- > \text{EtO}^- > \text{HO}^-$ ), la polarisabilité du nucléofuge (plus facile de rompre la liaison), favorise les substrats primaires, diminue un peu avec des solvants polaires (état initial plus stabilisé que l'état de transition car la charge est la même mais elle est plus diffuse à l'ET).

E1. Ordre 1. Profil réactionnel en 2 étapes (dessin). Intermédiaire carbocation. Parasite de  $S_N1$ . Règle de Zaitsev (généralisée). La vitesse augmente avec la polarisabilité du nucléofuge, augmente avec la classe du substrat (stabilité du carbocation), augmente dans les solvants polaires protiques (dissocie bien les charges pour former le carbocation, solvate bien le cation).

### Compétition avec la substitution, conditions du milieu réactionnel

L'élimination est sous **contrôle thermodynamique**. Conditions : **milieu basique** pour la déprotonation et température plus élevée pour le contrôle thermodynamique.

Compétition E/ $S_N$ . Une élévation de température favorise toujours l'élimination (contrôle thermodynamique). Le pourcentage d'élimination augmente avec la force de la base, l'encombrement stérique de la base (qui devrait jouer le rôle de nucléophile) et la classe du substrat.

Compétition E2/E1. Une base forte favorise E2 par rapport à E1 (la déprotonation est plus déterminante pour E2). Le substrat substitué favorise E1. Le solvant polaire protique favorise E1 et a peu d'influence sur E2.

### Evolutions possibles d'un carbocation.

Evolutions possibles d'un carbocation. Un carbocation est **à la fois un électrophile et un acide fort**. En effet, un atome d'hydrogène porté par un carbone adjacent de celui qui porte la lacune peut être éliminé sous forme de proton pour former un alcène. C'est la  $\beta$ -élimination monomoléculaire E1, qui a la même étape cinétiquement déterminante que  $S_N1$  : la formation du carbocation. E1 et  $S_N1$  sont en compétition. En présence d'une base forte, la réaction est concertée  $\rightarrow$  acte élémentaire bimoléculaire E2.

### Régiosélectivité

Régiosélectivité. Régioisomères : isomères de constitution qui diffèrent par position du groupe fonctionnel. Réaction régiosélective : quand plusieurs régioisomères sont possibles, conduit préférentiellement à un régioisomère. **Règle de Zaitsev** : lorsque le régioisomère formé majoritairement est l'alcène le plus substitué (ou le plus stable, par délocalisation par exemple). **Règle de Hoffman** : lorsque le régioisomère formé majoritairement est le moins substitué. Produit Hofmann. Par défaut, règle de Zaitsev. Règles historiques. Plus le nucléofuge est polarisable (pour les halogènes, plus il est en bas du tableau), plus la règle de Zaitsev est vérifiée.

### Stéréosélectivité (élevée)

Stéréosélectivité élevée de la réaction de  $\beta$ -élimination. Conformation privilégiée : **l'anti-élimination** est plus rapide que la syn-élimination  $\rightarrow$  E est privilégié à Z car il y a un meilleur recouvrement orbitalaire. Les réactions de  $\beta$ -élimination pour lesquels le carbone  $\alpha$  et le carbone  $\beta$  qui subit la perte de proton sont stéréogènes sont stéréospécifiques.

### Influence de la classe et du degré de substitution du carbone $\beta$

Les réactions de  $\beta$ -élimination sont plus rapides quand la classe du substrat est élevée. En effet, les alcènes obtenus sont d'autant plus stables qu'ils sont substitués.

### Influence du nucléofuge

Pour un substrat encombré, le produit Hofmann (le moins substitué) peut être favorisé.

### Influence de la base, du solvant.

Influence de la base, du solvant. **Une base encombrée favorise l'orientation de type Hofmann** (alcène le moins substitué, donc plus accessible). L'augmentation de la polarité du solvant ralentit les réactions d'élimination de type E2 (raisonnement idem  $S_N2$ , la charge est la même dans l'état initial, de transition et final mais est plus diffuse à l'ET, donc l'augmentation de la polarité du solvant stabilise plus les réactifs que l'ET). Un solvant qui ne solvate pas bien les ions peut orienter vers une syn-élimination. Ex : Si les ions ne sont pas bien solvatés, la base forte est présente sous forme d'une paire d'ions (ex :  $\text{OH}^- - \text{K}^+$ ). **Le contre-ion peut assister le départ du nucléofuge et de l'atome d'hydrogène *syn*** dans un état de transition cyclique à 6 centres (couramment rencontré dans d'autres domaines de la chimie organique).

### Compétition entre substitution et $\beta$ -élimination.

Nucléophilicité (cinétique) vs. basicité (thermodynamique).

**Effets structuraux.** Deux facteurs : (i) **classe du substrat** (ii) **rapport nucléophilicité/basicité**. Pas de carbone  $\beta$ , pas de  $\beta$ -élimination. Les substrats primaires réagissent principalement en  $S_N2$ , augmentation de la  $\beta$ -élimination s'il y a encombrement en  $\beta$ . Les substrats secondaires favorisent E2 comparé à  $S_N2$  → plus d'alcènes formés. Les substrats tertiaires réagissent essentiellement en E2 ( $S_N1$  trop lent). Les nucléophiles de petite taille, très polarisables et peu basiques favorisent les substitutions nucléophiles face aux  $\beta$ -éliminations (ex :  $\text{CH}_3\text{O}^-$ , bases de  $\text{pK}_A$  faible).

**Effets de milieu.** La  $\beta$ -élimination est favorisée par l'augmentation de température. L'augmentation de polarité du solvant accélère  $S_N2$  par rapport à E2 (si le nucléophile est neutre?). Les réactions solvolyses favorisent SN par rapport à E.

### Résumé

- Élimination favorisée par chauffage et milieu fortement basique.
- Compétition avec  $S_N$ , l'élimination est plutôt favorisée dans les carbones tertiaires.
- Régiosélectivité : Zaitsev, Hofmann pour les bases encombrées.
- Stéréosélectivité : élimination en anti donc E préféré à Z (meilleur recouvrement orbitalaire) sauf pour les bases présentes sous forme de paire d'ions (mécanisme à 6 centres).
- Le pourcentage d'élimination augmente avec la classe du substrat et la force et l'encombrement stérique de la base.

## 5 Réactions d'additions nucléophiles

La réactivité du carbone est en partie due à son électronégativité intermédiaire. Un atome de carbone peut être nucléophile (ex : lié à un élément métallique, moins électronégatif) ou électrophile (ex : lié à un halogène).

### La double liaison C=O.

La double liaison C=O. Solide, **ODG**: 800 kJ/mol, très polaire **ODG**: 2.3 D, très polarisable, carbone électrophile. **Carbonyles** : composés possédant une double liaison C=O. La double liaison C=O définit un plan.

### Addition nucléophile sur une liaison C=O,

Addition nucléophile sur une liaison C=O. Pour un nucléophile neutre de type Nu|, liaison Nu-C, un doublet de la double liaison se rabat sur O, puis **protonation** (réaction acide-base) rapide pour former OH. Pour un nucléophile chargé type Nu-H, liaison avec H-Nu-C, un doublet de la double liaison se rabat sur O, puis **prototropie** (déplacement interne de proton) de Nu vers O. (mécanisme).

## Liaisons carbone-métal

Liaisons carbone-métal. Les métaux sont moins électronégatifs que le carbone → le carbone porte une charge partielle négative, c'est un **centre nucléophile**.

## 6 Activation et protection de groupes caractéristiques

### Relation entre nucléophilie et basicité, cas des halogènes

Présence d'un doublet non liant (ou faiblement lié) indique nucléophilie et basicité. Basicité : affinité avec le proton  $H^+$  solvaté, grandeur thermodynamique quantifiée par le  $pK_a$ . Nucléophilie : affinité avec carbone déficient en électron, grandeur cinétique, favorise les entités volumineuses (orbitales diffuses), polarisables, peu électronégatives. Comparaison de la nucléophilie moins univoque : il faut comparer les constantes de vitesse à électrophile fixé. La base conjuguée est plus nucléophile que l'acide. Passage en milieu basique : activation nucléophile, mais aussi caractère basique augmente ce qui accélère les  $\beta$ -éliminations indésirables. Cas des halogènes : plus on descend dans le tableau, plus la basicité diminue et la nucléophilie augmente (orbitales plus diffuses).

### Acide/base dur/mou

Notion d'acide/base (généralisée). Acide : accepteurs de doublets (cation, porteur de lacune électronique, proton solvaté, atome électrophile...). Base : donneur de doublet. Mou/dur. Dur : interaction électrostatique. Mou : interactions orbitales qui augmentent avec la polarisabilité. Acide dur : prototype est le proton solvaté. Acide mou : centres électrophiles. Expérimentalement, acides durs (resp. mous) interagissent fortement avec bases dures (resp. molles).

### Activation électrophile par protonation

Activation électrophile. Méthodes : (i) utilisation de catalyseurs acides (par protonation ou complexation) (ii) transformation des substrats initiaux en espèces plus réactives. Nucléofugacité. Comment améliorer la nucléofugacité du groupe hydroxyle  $OH$ ? Vitesse de rupture est liée à la polarisabilité donc au caractère diffus des orbitales, qui augmente en descendant les périodes. De plus, corrélation (approximative) entre faible (forte) basicité et forte (faible) nucléophilie → il faut acidifier le milieu pour augmenter la nucléophilie. Ex : l'eau  $H_2O$  est un meilleur groupe partant que  $HO^-$ .

L'utilisation d'un milieu acide se traduit par la possibilité de protonation d'alcools, aldéhydes et cétones. Alcools : dans l'eau, les ions alkyloxonium et phényloxonium sont des acides forts. Carbonylés : les doublets non-liants de O dans la liaison  $C=O$  peuvent capter un proton mais les aldéhydes et cétones sont des bases très faibles ( $pK_a < 0$ ) *i.e.* faiblement protonés. Cependant, la charge + de la forme protonée (acide) peut se délocaliser sur le carbone de la fonction carbonyle (flèche). Même en concentration faible, cette forme très réactive réagit avec les nucléophiles → les milieux acides favorisent les additions nucléophiles sur le carbone C du groupe carbonyle. Assistance électrophile des protons et plus généralement des acides de Lewis (ex :  $Zn^{2+}$ ,  $BF_3$ ) qui eux aussi se lient à O de  $C=O$  et rendent C électrophile par délocalisation.

### Activation électrophile des carbonylés, réaction d'acétalisation

Activation électrophile des carbonylés. Exemple des réactions d'acétalisation. Les aldéhydes réagissent avec une ou deux molécules d'alcool (ou un diol) en milieu acide pour former un hémiacétal ( $R-CH(OH)-OR'$ ) ou un acétal ( $R-CH(OR', OR'')$ ). Idem pour les cétones qui donnent des hémicétals ( $R, R'-C(OH)-OR''$ ) et cétals ( $R, R'-C(OR'', OR''')$ ). Formation de (a)cétals est une des rares réactions de la chimie organique sous contrôle thermodynamique. Expérimentalement, si les produits organiques sont peu volatils (alcool, acétal), utilisation d'un appareil de Dean-Stark pour vaporiser l'eau insoluble dans le solvant (toluène). La quantité d'eau permet de suivre l'avancement de la réaction. Réaction catalysée par les acides. Mécanisme : protonation sur O de  $C=O$  qui devient hydroxyle,  $A_N$  sur la lacune délocalisée sur C, déprotonation de O de l'alcool ajouté → hémicétal. Puis déshydratation de l'alcool,  $A_N$  sur la lacune, déprotonation de O de l'alcool ajouté → cétal.

### Acétalisation dans les sucres. Epimérisation, mutarotation du glucose.

Acétalisation en chimie des carbohydrates (sucres). Sucre ou glucide ou carbohydrate  $C_n(H_2O)_p$ . Glucide selon IUPAC : contient un groupe carbonyle  $C=O$  (aldéhyde ou cétone) et au moins deux groupes hydroxyle  $OH$ . Synthétisés par photosynthèse à partir de l'eau, du  $CO_2$  et du rayonnement solaire. Ex : glucose (aldohexose *i.e.* aldéhyde avec une chaîne carbonée à 6 atomes de carbone). Plusieurs formes en solution aqueuse : chaîne ouverte, hémiacétal cyclique à 6 atomes dans le cycle (pyranose, majoritaire) et à 5 atomes dans le cycle (furanose). Epimérisation : modification de la stéréochimie d'un seul carbone stéréogène dans une molécule qui en possède plusieurs. Mutarotation : variation du pouvoir rotatoire. Ex : entre  $\alpha$ -D-glucopyranose ( $OH$  du carbone de la fonction hémiacétal est axial, en anti par

rapport à  $(\text{CH}_2)\text{OH}$ , poids 1/3) et  $\beta$ -D-glucopyranose (idem équatorial, poids 2/3). Mécanisme de la mutarotation du glucose : protonation de O (catalyse acide), ouverture de la chaîne, équilibre conformationnel, et retour inverse.

### Protection de groupe caractéristique.

Protection de groupe caractéristique. Réaction (non) chimiosélective. Réaction de protection/déprotection, introduit des étapes supplémentaires et donc diminue le rendement. Acétals : groupe protecteur des carbonyles. Exemple : on veut étendre la chaîne carbonée d'une cétone avec un organomagnésien. Mais C=O peut réagir avec les organomagnésiens. Protection de la fonction cétone par formation d'un cétal cyclique en milieu acide. Le reste des réactions se fait. Ether-oxydes : protecteur des alcools, peu réactifs.

### Résumé

Nucléophilie et basicité, facteur, corrélation inverse. Acidité comparée des alcools. Activation nucléophile en milieu basique (déprotonation, ions alcoolates, application à la synthèse de Williamson des éther-oxydes et à la formation d'époxydes). Activation électrophile en milieu acide (protonation). Utilisation d'ester d'acides sulfoniques. Alcools en milieu acide : passage aux dérivés halogénés (acides halohydriques) et déshydratation inter/intra moléculaire. Réaction des carbonyles avec les alcools et diols en milieu acide : réactions d'hémi-(a)cétalisation et d'(a)cétalisation (mécanisme). Mutarotation du glucose, épimérisation. Protection/déprotection de groupes : (a)cétals pour carbonyles et éthers pour alcools.

## Cours de Maelle

**ODG:** Liaison C-H 110pm, 400 kJ/mol. Liaison C-C 154 pm, 350 kJ/mol. Liaison C = C 133pm, 600 kJ/mol.

## Alcanes

Formule  $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$ . Angles de liaison  $109^\circ$ .

Température d'ébullition faible (liaison peu polaire, peu polarisable), augmente avec la longueur de chaîne. A  $25^\circ$ , état gazeux de méthane à butane.

Solubilité nulle dans l'eau (nappe noire en cas de pollution). Moins dense que l'eau  $d \sim 0.7$ .

Pétrochimie. Ether de pétrole : mélange d'alcanes. (i) Distillation du pétrole : fragmentation en différentes coupes suivant la température d'ébullition *i.e.* la longueur de chaîne. (ii) Traitement. Craquage des fractions lourdes pour rompre les chaînes, obtenir des coupes légères pour des carburants. Reformage : amélioration de la qualité des essences (augmentation de l'indice d'octane par exemple). Vapocraquage des couches légères pour former des alcènes et du dihydrogène pour utilisation ultérieure (polymérisation). Rôle de l'eau : (i) rôle thermodynamique, l'eau abaisse les pressions partielles ce qui favorise la formation des hydrocarbures gazeux (principe de Le Chatelier) (ii) rôle thermique, favorise les échanges thermiques (iii) rôle de conversion, élimine le coke C(s) selon  $\text{C(s)} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CO} + \text{H}_2$ .

Réactivité. Peu réactifs, saturés  $\rightarrow$  l'addition est impossible. Possibilité de substitution. La rupture est souvent homolytique (liaisons peu polaires/polarisables)  $\rightarrow$  réactions radicalaires (à température élevée ou photochimiquement). Les radicaux sont d'autant plus stabilisés par hyperconjugaison qu'ils sont substitués par des groupements alkyles.

Exemple : Substitution radicalaire du 2-méthylbutane avec le dibrome (mécanisme) pour former du 2-bromo-2-méthylbutane et du bromure d'hydrogène. Profil réactionnel pour les étapes de propagation

Règle de Zaitsev : le produit cinétique est le même que le produit thermodynamique.

## Alcènes

Formule  $\text{C}_n\text{H}_{2n}$ . Molécule localement plane (recouvrement  $\pi$  latéral) : la double liaison est somme d'une liaison  $\sigma$  et d'une liaison  $\pi$  (plus faible de  $\sigma$ ). Angles de liaison  $120^\circ$ . Stabilité des alcènes : par degré de substitution croissant puis E plus stable que Z. La polarité dépend du caractère Z/E : (E)-but-2-ène est apolaire (symétrie) mais (Z)-but-2-ène est polaire (effet inductif donneur). Peu soluble dans l'eau.

Réactivité. La double liaison est un site nucléophile. Possibilité d'addition électrophile et d'oxydation.

## Dérivés halogénés

Dérivés halogénés ou halogénures d'alkyle dérivent formellement des hydrocarbures par remplacement d'un H par un halogène. Température d'ébullition croît des dérivés fluorés aux dérivés iodés car le volume donc la polarisabilité augmente  $\rightarrow$  les interactions de London augmentent.

Couple	NH <sub>3</sub> /NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	PhO/PhO <sup>-</sup>	OH/O <sup>-</sup>	ester en α	NH <sub>3</sub> /NH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	H <sub>2</sub> (g)/H <sup>-</sup>	RR'NH/RR'N <sup>-</sup>	RMgX, alcanes
pK <sub>A</sub>	9-10	10	16-18	25-30	28	35	36	50

Réactivité. Substitution nucléophile sur le carbone en α pour substituer l'halogène X par un autre groupe nucléophile. Elimination du H faiblement acide en β. Base de Lewis.

## Alcools

Alcool : composé où un groupe hydroxyle -OH est lié à un atome de carbone saturé. Liaison hydrogène → température d'ébullition élevée.

Réactivité. Substitution nucléophile, oxydation sur le carbone en α. Déprotonation (attaque basique) du H de OH. Elimination du H faiblement acide en β. Base de Lewis en O.

### Caractère amphotère des alcools et phénols

Les alcools R-OH et phénols Ar-OH (Ar : cycle aromatique typ. benzène) sont des ampholytes (OH peut accepter et donner des H<sup>+</sup>) dont les acides conjugués sont resp. les ions alkyonium R-OH<sub>2</sub><sup>+</sup> et aryloxonium Ar-OH<sub>2</sub><sup>+</sup> (nomenclature : remplacer -ol par -oxonium) et dont les bases conjuguées sont les ions alcoolate R-O<sup>-</sup> et phénolate Ar-O<sup>-</sup> (nomenclature : remplacer -ol par -olate).

### Acidobasicité des alcools. Stabilité et nucléophilie des alcoolates.

Influence de la classe de l'alcool. En phase gazeuse, l'acidité de l'alcool augmente avec la classe car la base conjuguée (ion alcoolate) est stabilisé par délocalisation de charge. En solution, l'acidité de l'alcool diminue avec la classe car la charge négative de l'ion alcoolate est moins accessible (gêne stérique), les liaisons hydrogène avec le solvant sont plus difficiles, l'ion alcoolate est moins bien solvaté. NB : la base est stabilisée → le pK<sub>A</sub> diminue. Nomenclature : pour les bases conjuguées des alcools, remplacer -ol par -olate. **ODG**: Le pK<sub>A</sub> des couples alcool/alcoolates est >14 en solution aqueuse : les alcools se déprotonent difficilement, les alcoolates sont des bases fortes.

### Activation nucléophile du groupe hydroxyle : obtention d'alcoolates

Pour avoir des ions alcoolates, il faut utiliser un solvant organique (ex : DMSO, diméthylsulfoxyde (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S = O). Deux voies : (i) par réaction acido-basique (le plus courant). Utiliser des bases plus fortes comme l'ion amidure du couple ammoniac/ion amidure NH<sub>3</sub>/NH<sub>2</sub><sup>-</sup>, l'ion hydrure H<sub>2</sub>(g)/H<sup>-</sup> avec H<sup>-</sup> donné par l'hydrure de sodium NaH ou encore les ions amidure du couple RR'NH/RR'N<sup>-</sup>.

(ii) par réaction d'oxydoréduction avec des métaux alcalins selon ROH + M = M<sup>+</sup> + RO<sup>-</sup> + 1/2H<sub>2</sub> avec M=Li, Na, K, Cs. Rappel : lien formel entre les deux via H<sub>2</sub> : H<sup>+</sup> = 1/2H<sub>2</sub> + e<sup>-</sup>. Typiquement, le sodium métallique Na(s) réduit le proton libéré par l'alcool en H<sub>2</sub>(g). (iii) par transfert de phase.

La nucléophilie diminue avec la classe des alcoolates à cause de la gêne stérique. La basicité (en solution) augmente avec la classe à cause de la gêne stérique (on dirait que les liaisons avec H<sup>+</sup> sont défavorisées mais en fait le fait qu'il y ait moins de liaison hydrogène avec le solvant donc moins de stabilisation par solvatation l'emporte).

### Activation électrophile/de la nucléofugacité du groupe OH : utilisation d'acides sulfoniques, formation d'esters sulfoniques

Le groupe hydroxyle est un mauvais groupe partant, il faut l'activer. Deux voies : (i) activation par protonation en groupe alkyonium R-OH<sub>2</sub><sup>+</sup>, qui est plus réactif. **ODG**: pK<sub>A</sub>(R-OH<sub>2</sub><sup>+</sup>/R-OH) ~-4 à -2. Pour protoner un alcool, il faut un acide plus fort que R-OH<sub>2</sub><sup>+</sup>. (ii) Activation par formation d'esters sulfoniques. Méthode : faire réagir l'alcool avec le chlorure d'un acide sulfonique. Un acide sulfonique R-SO<sub>3</sub>H (dessiner la formule de Lewis) est un acide fort car la base conjuguée anion a 3 formes mésomères. La stabilité de la base en fait un très bon nucléofuge. Ex : acide méthanesulfonique (mésylate, -OMs), acide trifluorométhane sulfonate (triflate, -OTf), acide para-toluènesulfonique APTS (tosylate, -OTs), acide para-bromobenzène sulfonique (brosylates, -OBs). En faisant réagir les alcools avec le chlorure d'un acide sulfonique (R-SO<sub>2</sub>-Cl) *i.e.* où le groupe hydroxyle OH de l'acide sulfonique a été remplacé par le chlore Cl, on obtient les esters sulfoniques R-SO<sub>3</sub>-R' + HCl. Exemple : chlorure de mésyle (MsCl) vient de l'acide méthanesulfonique, chlorure de tosylole (TsCl) vient de l'APTS. Mécanisme : addition nucléophile de l'alcool sur S=O, déprotonation et élimination du groupe partant Cl<sup>-</sup>. Utilisation de la pyridine (base) pour capter le H<sup>+</sup> de la deuxième déprotonation ainsi que les ions chlorure Cl<sup>-</sup> pour former le chlorure de pyridinium Py(H<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>), précipité solide. Intérêt : l'ion chlorure éliminé ne peut plus jouer le rôle de nucléophile vis-à-vis de l'ester sulfonique formé. Conservation de la configuration de l'atome de carbone α stéréogène.

## Synthèse des halogénoalcanes à partir des alcools

Synthèse d'halogénoalcanes R-X à partir d'alcools R-OH. Deux voies :

(i) par les d'halogénures d'hydrogène (acide halohydriques) H-X selon :  $R-OH + H-X = R-X + H_2O$ . En fait, c'est la réaction inverse de l'hydrolyse d'un halogénoalcane. Nécessité d'un milieu acide pour favoriser protonation de l'alcool *i.e.* la déshydratation. Possibilité d'utiliser directement H-X ou préparation *in situ* par action de l'acide sulfurique  $H_2SO_4$  ou l'acide phosphorique  $H_3PO_4$  sur l'halogénure de sodium NaX correspondant. Mécanisme : protonation de l'alcool puis  $S_N1$  pour alcool secondaire/tertiaire (en compétition avec E1) ou  $S_N2$  pour alcool primaire. Les alcools primaires nécessitent des conditions dures : fort chauffage pour effectuer la  $S_N2$ . Complément : Pour la chloration des alcools primaires (HX est alors l'acide chlorhydrique), il faut ajouter un catalyseur  $ZnCl_2$ . La solution HCl concentrée +  $ZnCl_2$  est le réactif de Lucas. Au lieu de protoner l'alcool, c'est le  $Zn^{2+}Cl_2^{2-}$  qui vient se lier à un doublet non liant de O, pour former un adduit acide-base de Lewis. Test de Lucas des classes d'alcool. Mélanger le réactif de Lucas avec quelques gouttes d'alcool. Alcool primaire → rien à température ambiante, couche d'huile au chauffage. Alcool secondaire → un précipité de chlorure d'alkyle se forme lentement. Alcool tertiaire → le précipité blanc se forme instantanément. NB : ajouter l'alcool dans le réactif, et non l'inverse, car le chlorure d'alkyle formé est soluble dans l'alcool, mais pas dans le réactif. Ne fonctionne que pour les chaînes carbonées courtes.

(ii) par des réactifs inorganiques comme des composés phosphorés ou soufrés. Exemple : trichlorure de phosphore  $PCl_3$ ,  $PCl_5$ , tribromure de phosphore  $PBr_3$ ,  $PI_3$ , chlorure de thionyle  $SOCl_2$ . Equilibrer avec R-Cl,  $P(OH)_3$ , HCl,  $POCl_3$ ,  $SO_2$ . Utilisation de pyridine dès que HCl est un sous-produit.

## Déshydratation des alcools en alcènes ou éther-oxydes

Les alcools qui portent au moins un atome d'hydrogène en  $\beta$  sont déshydratés en milieu acide ( $\beta$ -élimination). Nécessité d'un milieu acide pour la protonation. On utilise typ. l'acide sulfurique  $H_2SO_4$  ou l'acide phosphorique  $H_3PO_4$  car leurs anions sont peu nucléophiles (stables par mésomérie) et donc l'élimination est moins en compétition avec  $S_N$ . La déshydratation est favorisée par une température élevée et par un milieu anhydre. Les alcools tertiaires sont déshydratés même en présence de traces d'acide. Secondaires et tertiaires plus difficilement. Trois voies :

(i) déshydratation → formation d'un alcène.

Mécanisme : protonation puis E1 pour alcool secondaire/tertiaire ou E2 pour alcool primaire.

Règle de Zaitsev pour déterminer la régiosélectivité (privilégie les alcènes substitués). Règle de Zaitsev généralisée pour la stéréosélectivité (E plutôt que Z).

Intermédiaire carbocation → transpositions (le groupement s'est déplacé car la lacune est délocalisée). Cependant, la déshydratation des alcools en alcènes a un rendement faible.

(ii) déshydratation intermoléculaire → formation d'éther-oxydes.

Mécanisme : protonation puis  $S_N1$  pour alcool secondaire/tertiaire ou  $S_N2$  pour alcool primaire puis déprotonation. Le catalyseur acide est régénéré.

Les éther tertiaires sont instables pour des raisons stériques.

(iii) déshydratation intramoléculaire → formation d'éther-oxydes cycliques.

## Synthèse de Williamson

Synthèse de Williamson des éther-oxydes  $R-O^- + R'-X \rightarrow R-O-R' + X^-$  par substitution nucléophile d'un halogénoalcane avec un ion alcoolate. Mécanisme :  $S_N2$ , même pour les alcoolates tertiaires (mais le rendement est moins bon). Réaction à éviter :  $\beta$ -élimination où l'alcoolate joue le rôle de base forte et  $\beta$ -élimine un proton sur le substrat halogénoalcane (dessin) → ne fonctionne pas avec les halogénoalcanes tertiaires (il faut faire une  $S_N1$ ), privilégier halogénoalcanes primaires.

Possibilité de remplacer l'halogénoalcane (coûteux) par un sulfate de dialkyle  $R-OSO_3-R$  très polarisable et peu basique. Le nucléofuge est alors  $^-OSO_3-R$ . Le sulfate de diméthyle permet la méthylation des alcools (remplacement de OH par  $OCH_3$ ). Mécanisme : déprotonation,  $S_N2$ .

Réaction de Williamson intramoléculaire pour former un époxyde : éther cyclique comportant un oxygène ponté sur une liaison carbone-carbone. Obtenus à partir des **halohydrines** *i.e.* **alcools  $\alpha$ -halogénés** (le carbone voisin de celui qui porte la fonction alcool porte un atome d'halogène, chlore ou brome. Ex : chlorhydrines, bromhydrines). La fonction hydroxyle d'une halohydrine est plus acide que celle d'une fonction alcool à cause de l'électronégativité de l'halogène. Les halohydrines peuvent être obtenues par l'addition de l'acide hypochloreux Cl-OH ou hypobromeux Br-OH sur un alcène C=C. Mécanisme : déprotonation sur la fonction hydroxyle en milieu basique et substitution nucléophile intramoléculaire de type  $S_N2$  → stéréosélectivité. Exemple : 2-bromoéthanol → 2-bromoétholate → époxyde. Intérêt des époxydes : ils ont une réactivité élevée vis-à-vis des nucléophiles.

## Protection d'un alcool par formation d'étheroxyde (benzylique)

Protection du groupe OH par formation d'un éther-oxyde avec une réaction de Williamson. Typiquement  $R-OH + Bn-Br \rightarrow R-O-Bn + HBr$  où Bn est le groupe benzyle et Bn-Br est le bromure de benzyle et R-O-Bn est un éther-oxyde benzylique. Cette protection résiste aux conditions basiques, oxydantes et acides modérés. Elle est vulnérable aux acides forts concentrés et à l'hydrogénation (ajout de  $H_2$  *i.e.* saturation). La protection introduit des étapes supplémentaires et donc diminue le rendement.

Conditions de déprotection : clivage par hydrogénéolyse avec Palladium sur charbon selon  $R-O-Bn + H_2 \rightarrow R-OH + toluène$

## Oxydation des alcools

Alcool primaire (le n.o. du carbone lié à O est-I)  $\rightarrow$  aldéhyde (+I)  $\rightarrow$  acide carboxylique (+III). Alcool secondaire (0)  $\rightarrow$  cétone (+II). Alcool tertiaire (+I) ne peut pas s'oxyder. Oxydants utilisés : **réactif de Sarrett**  $CrO_3^-$  + pyridine, ion permanganate  $Mn^{2+}/MnO_4^-$ , ion dichromate  $Cr^{3+}/Cr_2O_7^{2-}$ , ion chromate  $Cr^{3+}/CrO_4^{2-}$ . Dans le cas des alcools primaire, il est difficile de s'arrêter à l'aldéhyde (suroxydation). Solution : distillation de l'aldéhyde au fur et à mesure de sa formation (l'aldéhyde est plus volatil que l'alcool car il ne peut pas former de liaison H). Complément : réactif de Jones et milieu acide, réactif de Collins, PCC (chlorochromate de pyridinium).

## Amines

Amines : dérivent formellement de l'ammoniac  $NH_3$  par remplacement d'un H par des groupes carbonés. Pour les amines libres, N est de type  $AX_3E_1$  en VSEPR, géométrie pyramidale, N n'est pas un centre stéréogène. Exception des ponts azotés. Liaison hydrogène  $\rightarrow$  température d'ébullition élevée. Base azotées de l'ADN.

Réactivité. Propriétés basiques de N (doublet non liant). Pour les amines primaires et secondaires, proton faiblement acide. L'azote est moins électronégatif que l'oxygène  $\rightarrow$  le doublet non liant est moins retenu  $\rightarrow$  les amines sont plus réactives, en terme de nucléophilie et basicité, que les alcools.

Propriétés basiques. Exemple du couple ammoniac/ammonium  $NH_3/NH_4^+$ . **ODG**: Alkylamines (amines aliphatiques)  $pK_A \sim 9 - 10$ . Les amines aromatiques (aniline,  $pK_A = 4.6$ ) sont moins basiques que les alkylamines à cause de la délocalisation du doublet non liant porté par N.

Pour les amines primaires et secondaires, les protons liés à N sont faiblement acides. **ODG**:  $pK_A > 30 \rightarrow$  les bases conjuguées amidures en  $N^-$  sont des bases fortes utilisées pour déprotoner les alcools (ex : LDA diisopropylamidure de lithium).

Nucléophilie. Alkylation d'Hofmann : une amine primaire et un halogénoalcane forment une amine secondaire. Mécanisme  $S_N2$ +déprotonation. Problème : l'amine secondaire et l'halogénoalcane forment une amine tertiaire  $\rightarrow$  on obtient un mélange d'amine secondaire, tertiaire et d'ammonium.

La perméthylation d'Hofmann ou méthylation exhaustive, consiste à méthyler tous les sites possibles de l'amine. En présence d'un excès d'iodométhane ( $I^-$  est un bon nucléofuge), on obtient l'ion ammonium quaternaire (groupe  $-NR_3^+$  lié à une chaîne carbonée). La stoechiométrie d'iodométhane nécessaire pour atteindre l'ion ammonium quaternaire permet de déterminer la classe de l'amine de départ (compter le nombre de méthyl à ajouter).

Élimination d'Hofmann. Si l'atome de carbone en  $\beta$  d'un ammonium quaternaire possède un atome d'hydrogène, une élimination conduisant à un composé éthylénique est possible.  $R'CH_2CH_2NR_3^+ + HO^- \rightarrow RCH=CH_2 + NR_3 + H_2O$ . La réaction se fait en présence d'oxyde d'argent  $Ag_2O$  et d'eau pour fournir la base qui effectue l'élimination :  $Ag_2O + H_2O = 2Ag^+ + 2HO^-$ . Il faut aussi chauffer le milieu, comme toute élimination. Mécanisme : E2. Régiosélectivité de Hofmann (anti-Zaitsev) : attaque du H le moins encombré  $\rightarrow$  obtention de l'alcène le moins substitué. Stéréosélectivité : élimination par  $HO^-$  se fait en anti.

## Organomagnésiens mixtes

### Définition, synthèse, précautions expérimentales

#### Organomagnésiens mixtes de Grignard

Organométallique : composés présentant une liaison carbone-métal. Organomagnésien mixte de Grignard (prix nobel 1912) : composé de la forme R-Mg-X où R est une structure hydrocarbonée, Mg a 2 lacunes électroniques, X est un halogène (Cl, Br, I) qui a 3 doublets non liants. Nomenclature : bromure de ...magnésium. Ex : bromure de benzylmagnésium, bromure de 2-méthylprop-2-énylmagnésium, bromure d'hex-1-ynylmagnésium.

#### Nucléophilie et basicité des organomagnésiens

Lors de la réaction de synthèse d'un organomagnésien, le carbone fonctionnel subit une inversion de polarité (Umpolung) : il passe de électrophile à nucléophile. Liaison C-Mg est un mixte entre description covalente et description

ionique (on voit la basicité). Dans les organomagnésiens, l'atome de carbone a un comportement **nucléophile et basique**. En effet, les organomagnésiens mixtes R-Mg-H sont les bases fortes ( $pK_A > 14$ ) du couple R-H/R<sup>-</sup> et donc réagissent avec l'eau. Très réactifs, il ne servent qu'en intermédiaire de synthèse. Leur intérêt est de créer des liaisons carbone-carbone.

### Réaction de synthèse des organomagnésiens mixtes

Réaction du magnésium métallique (mixte) sur un halogénoalcane  $R-X + Mg \rightarrow R-Mg-X$ . Choix du solvant est important : solvant étheré qui possède des propriétés complexantes. On parle d'addition oxydante car n.o.(Mg) passe de 0 à +II.

### Mise en oeuvre expérimentale de la synthèse des organomagnésiens mixtes

Montage : chauffage doux à reflux, magnésium métallique et solvant dans le ballon bicol, halogénoalcane en solution dans le solvant anhydre dans une ampoule de coulée isobare. Pour éviter l'emballement de la réaction qui est exothermique, ajout lent de R-X et bain d'eau à proximité.

Réactions parasites à éviter : (i) couplage de Wurtz : substitution nucléophile  $R-Mg-X + R-X \rightarrow R-R + MgX_2$ . Couplage est plus important pour  $I > Br > Cl$ . Donc rendement meilleur pour  $Cl > Br > I$ . Cependant, meilleure cinétique pour  $I > Br > Cl$  mais I est plus cher. Réaction souvent indésirable, mais le couplage Wurtz peut être utilisé pour fabriquer des squelettes carbonés. (ii) réaction acide/base, typ. avec l'eau. En effet, l'organomagnésien est très basique et donc réagit fortement avec H<sub>2</sub>O (iii) oxydation par O<sub>2</sub> ou CO<sub>2</sub>. Le magnésium est très réducteur (alcalino-terreux), au contact de l'atmosphère il se recouvre d'une couche d'oxyde, ce qui peut rendre les réactions difficiles à démarrer. De plus, les organomagnésiens mixtes réagissent avec O<sub>2</sub> pour conduire à des alcools à température ambiante ou à des peroxydes à basse température. (iv) Equilibre de Schlenk (*vide infra*).

Pour éviter (i), ajouter l'halogénoalcane lentement pour éviter d'avoir simultanément des concentrations élevées des réactifs de la réaction de couplage de Wurtz et ainsi limiter sa cinétique. Ajouter un excès de Mg. Pour éviter (ii), solvant anhydre, verrerie sèche (étuve) et garde de dessèchement remplie de CaCl<sub>2</sub> anhydre : garde le montage ouvert pour éviter les surpressions mais ne laisse pas rentrer les molécules d'eau. Pour éviter (iii), se placer sous atmosphère inerte (diazote ou argon) ou ajouter I<sub>2</sub>, 1,2-dibromométhane ou éthène gazeux pour décaper la surface du métal (enlever le MgO) et le rendre disponible pour la réaction. Le décapage est lent mais la réaction est rapide. Pour éviter (iv), il faut stabiliser l'organomagnésien mixte par solvation (*vide infra*).

### Equilibre de Schlenk et structure dimérique

Equilibre de Schlenk :  $2R - Mg - X = R_2Mg + MgX_2$ . Formation d'un **dialkylmagnésium**. D'autre part, les chlorures d'alkylmagnésium existent sous forme d'**entité agrégée** :  $2 R-Mg-Cl =$  structure dimérique.

### Choix du solvant : bases de Lewis.

Les solvants sont rendus anhydres. Par exemple avec un tamis moléculaire : cavités hydrophiles piègent les molécules d'eau. Un organomagnésien mixte RMgX (acide de Lewis) est stabilisé par des solvants possédant des doublets non liants (bases de Lewis) → stabilisation par formation d'adduit acide-base de Lewis (dessin, deux liaisons possibles) et évitement de l'équilibre de Schlenk.

On veut un solvant base de Lewis pour stabiliser l'acide de Lewis qu'est l'organomagnésien. Les solvants usuels sont des étheroxydes (doublets non liants sur O). On utilise typiquement le diéthyléther Et<sub>2</sub>O ou le THF anhydre. Le diéthyléther Et<sub>2</sub>O est moins miscible à l'eau car les bras masquent les doublets non liants. Le THF a des doublets non liants plus disponibles que ceux de Et<sub>2</sub>O pour stabiliser l'organomagnésien mais on risque de plus stabiliser H<sub>2</sub>O par liaison H.

### Propriétés basiques des organomagnésiens

Les organomagnésiens mixtes R-Mg-X sont les bases fortes ( $pK_A > 14$ ) du couple R-H/R<sup>-</sup>. Ils réagissent avec l'eau selon  $RMgX + H_2O \rightarrow RH + 1/2Mg(OH)_2 + 1/2MgX_2$ . Leur propriété basique est utilisée pour fabriquer un organomagnésien acétylénique  $HC \equiv C - MgX$  (la voie classique ne marche pas) en faisant une réaction acide/base entre un organomagnésien "normal" RMgX et un alcyne (typ.  $HC \equiv CH$ ). Bilan :  $HC \equiv CH + RMgX \rightarrow HC \equiv CMgX + RH$ . Sinon, les réactions acide-base sont généralement indésirables (parasites), à part pour doser ou éliminer un organomagnésien après utilisation. Dans ces cas, pour éviter la présence de Mg(OH)<sub>2</sub>(s), effectuer l'hydrolyse en milieu acide :  $RMgX + 2H^+ \rightarrow RH + Mg^{2+} + HX$ .

## Propriétés nucléophiles des organomagnésiens : addition

### Addition nucléophile sur le groupe C=O des dérivés carbonyles

Aldéhydes et cétones possèdent le groupe fonctionnel C=O, où C est électrophile. Le carbone fonctionnel de l'organomagnésien est nucléophile → l'addition nucléophile d'un organomagnésien mixte de Grignard sur un aldéhyde ou une cétone donne un ion alcoolate, puis une hydrolyse en milieu acide conduit à la formation d'un alcool. Le milieu acide a surtout l'utilité d'éviter la précipitation de l'hydroxyde de magnésium  $Mg(OH)_2$  issue des ions  $Mg^{2+}$  produits par la synthèse. Organomagnésien mixte + méthanal ( $H_2C=O$ ) → alcool primaire, organomagnésien mixte + aldéhyde (non méthanal) → alcool secondaire, organomagnésien mixte + cétone → alcool tertiaire.

Aspect stéréochimique. Le réactif de Grignard s'approche de manière équiprobable sur les deux côtés du plan défini par la liaison C=O. La réaction d'addition nucléophile sur C=O n'est pas stéréosélective. Elle peut être stéréospécifique si les deux demi-plans ont un encombrement différent → addition du côté le moins encombré.

Formation d'un adduit acide/base de Lewis entre un doublet non liant de C=O et une lacune de Mg, mésomérie → exaltation de l'électrophile du carbone de C=O. Etat de transition à 6 centres (schéma).

### Réactions parasites

Réactions parasites. (i) **Enolisation** : pour les aldéhydes et les cétones possédant un atome d'H sur un atome de C en  $\alpha$  du groupe carbonyle C=O. Au lieu de l'addition nucléophile, il peut y avoir réaction acido-basique (un organomagnésien mixte est une base forte) pour former l'ion énolate : alcool avec double liaison sur le carbone fonctionnel (stable grâce aux 2 formes mésomères, la charge formelle – peut être sur O ou sur C qui a perdu H, la double liaison change de position, schéma). L'hydrolyse acide de fin de synthèse pour éliminer  $RMgX$  redonne l'aldéhyde ou la cétone de départ. L'enolisation est généralement lente devant  $A_N$ , sauf pour cétones encombrées. (ii) **Réduction** Pour les organomagnésiens possédant un H sur un C voisin du C portant Mg,  $Mg^+ - X$  et  $H^-$  sont libérés pour former un alcène et libérer un ion hydrure qui va s'ajouter sur le groupe carbonyle. Transformation de l'aldéhyde/la cétone en alcool primaire/secondaire (une classe de moins que la réaction d'addition prévue) après hydrolyse (mécanisme). Favorisée par l'encombrement.

### Addition nucléophile sur le dioxyde de carbone

Addition nucléophile de  $RMgX$  sur le dioxyde de carbone  $CO_2$  (solide → carboglace), donne un acide carboxylique  $R-COOH$ , après protonation en milieu acide. Mécanisme :  $A_N$  puis protonation. Mécanisme plus réaliste à 6 centres.

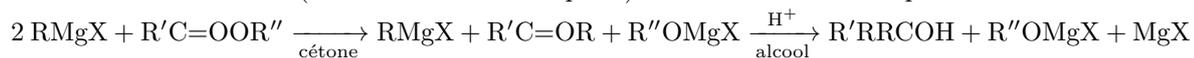
### Addition nucléophile sur un nitrile

Addition nucléophile de  $RMgX$  sur un nitrile  $R-C\equiv N$  suivi d'une hydrolyse en milieu acide conduit à la base conjuguée  $RR'C=N^-$  de l'imine, puis après protonation, l'imine  $RR'C=NH$  (généralement instable et stable que si les substituants sont des cycles aromatiques comme le benzène) et après hydrolyse à une **cétone** (remplacement de N par O). Mécanisme :  $A_N$  donne base conjuguée de l'imine, protonation de N donne l'imine, protonation (bis) donne l'acide de l'imine  $RR'C=NH_2^+$ ,  $A_N$  de  $H_2O$  sur le carbone de  $C=N$ , prototropie pour former le nucléofuge  $NH_3$  et la double liaison C=O, départ de  $NH_3$ , déprotonation de O → cétone.

## Propriétés nucléophiles des organomagnésiens : addition-élimination

### Addition-élimination sur un ester

Addition-élimination d'un  $RMgX$  sur un ester donne une cétone pour 1 équivalent de  $RMgX$  puis un alcool pour 1 deuxième équivalent de  $RMgX$ . NB : une cétone est plus réactive qu'un ester car la présence du O de C-O de l'ester donne une forme mésomère (la double liaison se déplace) où C est moins électrophile.



Mécanisme : addition de R sur C=O, élimination de  $OR''$  qui donne  $R''OMgX$  → on obtient une cétone, addition de  $RMgX$  sur C=O, protonation → on obtient l'alcool.

### Addition-élimination sur un chlorure d'acyle

Addition-élimination d'un  $RMgX$  sur un chlorure d'acyle  $RC=OCl$  donne une cétone. Si on utilise un seul équivalent de  $RMgX$ , la cétone ne se transforme pas en alcool. Bilan :  $RMgX + R'C=OCl \rightarrow R'C=OR + ClMgX$ . Mécanisme : addition de R sur C=O, élimination de Cl qui forme  $ClMgX$ .

## Propriétés nucléophiles des organomagnésiens : substitution

### Substitution sur un dérivé halogéné

Substitution nucléophile d'un  $\text{RMgX}$  sur un dérivé halogéné  $\text{R}'\text{X}$  : couplage de Wurtz. Indésirable dans la synthèse de l'organomagnésien mixte.  $\text{R-Mg-X} + \text{R}'\text{-X} \rightarrow \text{R-R}' + \text{MgX}_2$ . Permet de construire les squelettes carbonés, notamment l'alkylation des dérivés halogénés encombrés (où une autre substitution sur le dérivé halogéné est plus difficile).

### Substitution sur un époxyde

L'époxyde  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$  (étheroxyde cyclique) est le réactif idéal pour fonctionnaliser (créer) un alcool.

$\text{RMgX} + \text{C}_2\text{H}_4\text{O} = \text{RCH}_2\text{OH}$  Mécanisme :  $\text{S}_{\text{N}}2$  où R ouvre le cycle en se liant à un des deux C de l'époxyde, puis protonation de  $\text{O}^-$  en OH. Régiosélectivité : attaque sur le carbone le moins encombré.

### Synthèse et rétrosynthèse en chimie organique

Synthèse et rétrosynthèse en chimie organique. Pour synthétiser, il faut (i) construire le squelette carboné (ii) aménagement fonctionnel pour la nature et la position des fonctions. (i) Pour créer des liaisons C-C, faire réagir des C électrophiles avec C nucléophiles. Exemple : couplage de Wurtz, organomagnésien mixte sur halogénoalcane,  $\text{R-Mg-X} + \text{R}'\text{-X} \rightarrow \text{R-R}' + \text{MgX}_2$ . (ii) Pour préparer un acide carboxylique, on peut faire la synthèse (n+1, 1 vient du  $\text{CO}_2$ ) en faisant réagir un organomagnésien mixte avec du dioxyde de carbone. Si le groupe fonctionnel (ex : alcool) est substitué en milieu de chaîne, il y a plusieurs choix de substrats possibles.

### Résumé

Préparation d'un organomagnésien mixte (réaction et mise en oeuvre expérimentale). Réactions indésirables (couplage de Wurtz, réaction acide/base, réaction avec le dioxygène). Addition nucléophile d'un organomagnésien mixte sur un aldéhyde ou une cétone (mécanisme). Addition nucléophile d'un organomagnésien mixte sur le dioxyde de carbone (mécanisme). Un alcool secondaire se prépare par voie magnésienne en faisant agir un réactif de Grignard sur un aldéhyde (autre que le méthanal). Un alcool tertiaire se prépare par voie magnésienne en faisant agir un réactif de Grignard sur une cétone. Un alcool primaire se prépare par voie magnésienne en faisant agir un réactif de Grignard sur le méthanal. Un acide carboxylique se prépare par voie magnésienne en faisant agir un réactif de Grignard sur le dioxyde de carbone.

## Dérivés carbonylés

Aldéhyde : porte le groupe  $\text{H-C=O}$ . Cétone : porte le groupe  $-\text{C=O}-$ . Polaires. Température d'ébullition plus élevée que les alcanes correspondants (dipole/dipole), mais plus faible que les alcools car ils ne peuvent former de liaison H.

Réactivité. Addition nucléophile sur le carbone de la double liaison  $\text{C=O}$ . Proton acide en  $\beta$  vulnérable aux attaques acides. Addition électrophile sur O.

Les cétones sont plus réactives que les esters.

## Acides carboxyliques

Acide carboxylique : porte  $\text{COOH}$ . Acide éthanoïque ou acide acétique : vinaigre. Les liaisons hydrogène permettent la formation de dimères (dessin).

Réactivité. Addition nucléophile sur le carbone de la double liaison  $\text{C=O}$ . Proton acide en  $\beta$  vulnérable aux attaques acides. Addition électrophile sur les deux O.

## Dérivés d'acides

Dérivés d'acide : conduit par hydrolyse à un acide carboxylique (le OH de  $\text{COOH}$  a été substitué). Ester (-oate de -yle), nitrile (-nitrile, hexanenitrile), anhydride (anhydride -oïque), amide (N-éthyl-N-méthylpropanamide), chlorure d'acyle (chlorure de butanoyle).

## Contrôle cinétique, contrôle thermodynamique

Les réactifs A, A' peuvent donner B ou peuvent donner C *i.e.*  $\text{A} + \text{A}' \rightleftharpoons \text{B}$  réaction 1,  $\text{A} + \text{A}' \rightleftharpoons \text{C}$  réaction 2. B se forme plus vite que C  $\iff 0 < \Delta^\ddagger G_1^\circ < \Delta^\ddagger G_2^\circ$ . C est plus stable que B  $\iff 0 > \Delta_r G_1^\circ > \Delta_r G_2^\circ$ . Pour la cinétique,

il faut raisonner sur l'état de transition. Pour la thermodynamique, il faut raisonner sur le produit. Représentation graphique (dessin).

Contrôle cinétique : temps court, température faible, équilibre non atteint, le produit majoritaire est celui se formant le plus vite. Contrôle thermodynamique : temps long, température élevée (chauffage à reflux), équilibre atteint, le produit majoritaire est le plus stable. Les conditions opératoires favorisent l'un ou l'autre. Chauffer favorise le contrôle thermodynamique (l'équilibre est atteint plus vite, loi d'Arrhenius). Les produits cinétiques et thermodynamique ne sont pas forcément différents. Compétition si et seulement si les réactions sont réversibles, ce qui n'est pas le cas s'il y a formation d'un gaz ou d'un solide qui sort du système.

Calculs. Contrôle cinétique. Loi de Van't Hoff  $\rightarrow v_1 = d[B]/dt = k_1[A][A']$ ,  $v_2 = d[C]/dt = k_2[A][A']$ ,  $[C]/[B] = k_2/k_1$  pour des concentrations initiales en B,C nulles. Loi d'Eyring  $\rightarrow [C]/[B] = \exp((\Delta^\ddagger G_1^\circ - \Delta^\ddagger G_2^\circ)/RT)$

Contrôle thermodynamique.  $K_1^\circ = [B]/([A][A'])$ ,  $K_2^\circ = [C]/([A][A'])$ ,  $[C]/[B] = K_2^\circ/K_1^\circ$ . Définition de  $K^\circ \rightarrow [C]/[B] = \exp((\Delta_r G_1^\circ - \Delta_r G_2^\circ)/RT)$ .

### Rationalisation des produits obtenus sous contrôle cinétique

Equation de Klopman-Salem (1968) :  $\Delta E = \Delta E_{\text{stérique}} + \Delta E_{\text{électrostatique}} + \Delta E_{\text{orbitale}}$ .  $\Delta E_{\text{stérique}}$  : répulsion électronique quantifiée par les rayons de Van der Waals, toujours positive (répulsive). S'il n'y avait que celle là, pas de liaisons chimiques. Importante pour les molécules encombrées  $\rightarrow$  contrôle stérique.  $\Delta E_{\text{électrostatique}}$  : interactions (attraction ou répulsion) entre espèces chargées +/- ou fortement polarisées  $\delta_+/\delta_-$ . Si dominant  $\rightarrow$  contrôle de charge.  $\Delta E_{\text{orbitale}}$  : interaction orbitale vide/orbitale occupée (et réciproquement),  $\propto S^2/\Delta E_{\text{orb.occupée/orb.vacante}}$  où  $S^2$  est le recouvrement des orbitales. Important pour des orbitales diffuses, se recouvrant, de même symétries et proches en énergie (proximité dans le tableau périodique). Si dominant  $\rightarrow$  contrôle orbitalaire. Hypothèse de Fukui : les interactions les plus importantes ont lieu entre les orbitales frontières : haute occupée (HO) et basse vacante (BV). Pour savoir quelles orbitales sont concernées, comparer les différences d'énergie  $E_{\text{HO},1} - E_{\text{BV},2}$  et  $E_{\text{HO},2} - E_{\text{BV},1}$  (représentation graphique). Un électrophile réagit avec sa BV. Un nucléophile réagit avec sa HO.

Théorie HSAB, Pearson (1963). Contrôle de charge : "dur-dur". Réactif dur : petit, charge concentrée, orbitales peu polarisables. Ex : haut du tableau périodique, R - OH, R - O<sup>-</sup>, R<sub>3</sub>N, H<sup>+</sup>, CO<sub>2</sub>. Contrôle orbitalaire : "mou-mou". Molécules neutralité/de charge diffuse, orbitales diffuses, polarisables. Ex : bas du tableau périodique, R - SH (thiol), R - S<sup>-</sup>, R<sub>3</sub>P, R - Br, R - I. Application : R-SH réagit plus vite avec R-Br que R-OH. R-OH se protone plus facilement que R-SH.

Postulat de Hammond. Etat de transition tardif (réaction endothermique) : raisonnement sur les produits. Etat de transition précoce (réaction exothermique) : raisonnement sur les réactifs. Hypothèse de non croisement. Le postulat de Hammond lie stabilité des réactifs/produit avec stabilité de l'état de transition et donc cinétique. Exemple classique : la formation de l'intermédiaire carbocation est l'étape cinétiquement déterminante de la S<sub>N</sub>1. La formation du carbocation est endothermique. L'état de transition est tardif et a une structure proche du carbocation par le postulat de Hammond. Stabiliser le carbocation (par hyperconjugaison avec des groupements alkyles) baisse l'énergie de l'état de transition et donc S<sub>N</sub>1 est plus rapide sur les sites substitués.

C/O-alkylation de l'anion énolate  $-\text{C} = \text{C} - \text{O}^-$ . En regardant les coefficients des orbitales HO, celle de coefficient le plus grand en valeur absolue est sur le carbone en  $\alpha$ . Cependant la charge est majoritairement portée par O. Sous contrôle de charge, O-alkylation sur le centre électrophile (typ.  $\delta_+$  sans liaison  $\pi$ ). Sous contrôle orbitalaire, C-alkylation sur le centre électrophile (avec une autre liaison  $\pi$ ).

Application. Buta-1,3-diène+Bromure d'hydrogène  $\rightarrow$  3-bromobut-1-ène (produit cinétique) ou 1-bromobut-2-ène (produit thermodynamique) ou 4-bromo-but-1-ène (très minoritaire). Dessin.

## Polymères organiques

(Grécias ancien+résumé du nouveau est super)

### Description

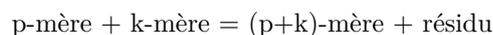
- **Polymère** : ensemble de macromolécules engendrées par répétition d'un motif unitaire. Longueur, anisotropie, souplesse.
- Le nombre moyen de motif est le **degré de polymérisation en nombre**.
- La dispersion de taille des chaînes est caractérisée par l'**indice de polymolécularité/polydispersité**  $I_p = \bar{M}_w/\bar{M}_N \geq 1$  où  $\bar{M}_N = (\sum_k N_k M_k)/(\sum_k N_k)$  moyenne en nombre et  $\bar{M}_w = (\sum_k N_k M_k^2)/(\sum_k N_k M_k)$  moyenne en masse.
- Les chaînes carbonnées peuvent être (i) linéaires, élastomères, état caoutchoutique (ii) branchés (iii) réticulés, un réseau 3D de liaisons covalentes.

- Un polymère **amorphe** correspond à un enchevêtrement de chaînes ou une interpénétration de pelotes. Un polymère **semi-cristallin** présente des **cristallites**, zone ordonnée avec des chaînes parallèles en zig-zag planaire ou hélicoidal.
- Plus le polymère est ramifié, plus le caractère amorphe est important, plus le taux de cristallinité est faible. On peut avoir l'image des spaghetti emmêlés (ramifiés et peu de cristallinité) contre des spaghetti dans leur boîte (plus dense, plus de cristallinité).
- Les polymères linéaires ou branchés sont thermoplastiques : ils ramollissent ou fondent par chauffage. Les polymères réticulés sont thermodurcissables : ils durcissent au chauffage.
- Les polymères peuvent se trouver dans plusieurs états (i) amorphe/vitreux (ii) cristallin, avec des liaisons pontales et des cristallites (iii) semi-cristallin.
- A la température de **transition vitreuse**  $T_g$  où le polymère peut s'écouler, pour les polymères amorphes. C'est plutôt une plage de température. A la température de fusion  $T_f > T_g$ , les cristallites disparaissent.
- Un élastomère a une température de transition vitreuse plus basse que la température ambiante :  $T_a > T_g$ .
- Les thermodurcissables sont utilisés à  $T_a < T_g$ .
- Les thermoplastiques sont thermoformés à  $T_g < T < T_f$  et utilisés à  $T_a < T_g$ .
- Un polymère est soluble dans un solvant si les liaisons intermoléculaires sont d'énergie voisine. Le polymère gonfle alors. Un thermodurcissable (réticulations) est quasiment insoluble. Un thermoplastique fixe d'autant plus de solvant que sa masse molaire et ses ramifications sont faibles. Il y a une compétition enthalpie(exothermique)/entropie de la dissolution.

## Synthèse

On distingue deux modes de synthèse :

- (i) La polycondensation est une succession de réactions chimiques où des molécules bifonctionnelles réagissent avec **élimination de résidu** (sous-produit, typ.  $H_2O$ ) à chaque étape de croissance. Les extrémités sont toujours réactives, on parle de polymère toujours vivant. Elle produit principalement des polymères techniques. Exemples : polyester (PET), polyamide (PA 6,6).



- (ii) la polyaddition qui s'effectue sans sous-produit et consiste en la production de **centres réactifs** (typ. carbonadicaux par peroxyde ROOR, carbanions...). Elle produit principalement des *commodity plastics*. Exemples : polystyrène PS, PE, PS, PVC, PMMA.



Croissance cesse : viscosité (diffusion) ou pH ou température ou cyclisation.

## Polycondensation

- La **fonctionnalité**  $f$  d'un monomère est le nombre de sites réactifs. Si  $f < 2$ , on parle d'oligomères, si  $f = 2$  on peut produire de longues chaînes linéaires, si  $f > 2$  il peut se produire branchement, réticulation et construction d'un réseau tridimensionnel.
- Relation de Carothers :  $DP = 1/(1 - p)$ ,  $p = \xi/\xi_{max}$ .
- Pour augmenter le degré de polymérisation DP, on peut éliminer les résidus pour déplacer l'équilibre.
- Les **polyesters** sont synthétisés par action répétitive d'un acide carboxylique ou dérivé sur un fonction alcool.
- AB+AB ou AA+BB.
- L'ordre de réactivité est chlorure d'acyle > acide carboxylique > ester.
- Les **polyamides** sont synthétisés par action répétitive d'un acide carboxylique ou dérivé sur un fonction amine. Exemple : le nylon.

## Polyaddition

- Thermodynamiquement, on montre que les réactions sont généralement **exothermiques et diminuent l'entropie**. Prenons l'exemple du monomère vinylique, qui représente la majorité des thermoplastiques. Lors de la polyaddition, on casse  $n$  liaisons C=C et on forme  $2n$  liaison C-C donc la réaction est exothermique. Il faut donc faire un compromis entre thermodynamique et cinétique. De plus,  $\Delta_r S < 0$ , le nombre de composés diminue.
- Cinétiquement, la **vitesse de polymérisation** est la vitesse de disparition du monomère  $v_{pol} \equiv -d[M]/dt$ . En faisant un calcul de cinétique sous hypothèses (cf. TD cinétique), on trouve une loi du type  $v = k[amorceur]^{1/2}[monomère]$
- La création de centre actif peut être (i) un carboradical amorcé par un peroxyde  $ROOR \rightarrow 2RO\bullet$  ou un dérivé azoïque  $R-N=N-R \rightarrow 2R\bullet + N_2(g)$  comme AIBN (ii) carbocation amorcé par un carbocation (iii) carbanion amorcé par un anion.  
NB : amorçage par métaux de transition.
- La polymérisation ionique permet de contrôler la linéarité des chaînes. En effet, deux espèces ioniques ne réagissent pas entre elles (lent ou inexistant) donc la terminaison peut avoir lieu avec le solvant. L'amorçage est effectué par rupture hétérolytique.
- La polymérisation cationique peut avoir lieu pour les monomères avec des groupements électrodonneurs stabilisant le carbocation (isobutène). Les amorceurs sont des acides de Bronsted  $H_2SO_4, HF$  ou des acides de Lewis  $BF_3$ .
- La polymérisation anionique peut avoir lieu pour les monomères avec des groupements électroattracteurs (-I) ou stabilisation par mésomérie (-M, typ. Ph). Les amorceurs sont les organométalliques (donneurs de  $R^-$  comme BuLi) ou les bases fortes ( $HO^-, RO^-, NH_2^-, R-N^--R$ ). Ainsi, on ne peut pas utiliser de l'eau comme solvant, plutôt du THF ou  $Et_2O$ .
- Les monomères avec une bonne délocalisation électronique sont favorables aux deux polymérisations ioniques.
- Le mode radicalaire donne des polymères atactiques branchés, polymolécularité. Le mode anionique donne des polymères avec faible polydispersité  $I_p \sim 1$ , meilleur contrôle de la croissance.
- Exemple du styrène. Amorçage par BuLi dans toluène, régiosélectivité pour la position du doublet non liant, pas de terminaison dans un solvant aprotique : macrocarbanion, polymère vivant.
- Synthèse du polystyrène. Mécanisme complet.
- Comparé à la polycondensation, la polyaddition atteint des DP plus élevés plus rapidement.
- Les ramifications peuvent être créées par transfert radicalaire.
- Polymérisation de coordination (PN, complément) : adduit  $\pi$ , insertion. Stéréorégularité parfaite, linéarité sans ramifications.

## Stéréochimie, architecture

- La régiosélectivité peut être tête à queue ou tête à tête. Exemple : un monomère  $\alpha$ -diénique peut subir des additions 1,2 ou 3,4 ou 1,4 cis ou 1,4 trans.
- Les polymères vinyliques  $R-CH=CH_2$  présentent, entre autres, plusieurs types de **tacticité** : (i) isotactique, la même configuration absolue est répétée (R,R,R,...) (ii) syndiotactique, les configurations sont alternées (R,S,R,S,...) (iii) atactique, les configurations sont aléatoires. Les polymères atactiques sont généralement amorphes.
- La stéréorégularité permet un meilleur rapprochement des chaînes, augmente les forces d'interaction, donc l'organisation locale donc le taux de cristallinité.
- A basse température, la syndiotacticité est préférée pour raisons stériques. A haute température élevée, le styrène produit par polymérisation radicalaire est atactique et optiquement inactif.
- Les **copolymères** se présentent en plusieurs types (i) statistique (au hasard) (ii) alterné (ex : ABABAB polarités opposées comme nitrile et phényle) (iii) greffé (iv) à blocs (AAAABBBBAA). Matériau homogène pour statistique/alterné, hétérogène (2 émulsions) pour greffé/par bloc.
- L'intérêt des copolymères est de jouer sur le taux de cristallinité : rapport de la masse des cristallites sur la masse totale et le rapport  $T_f/T_g$ , modifier les propriétés et la qualité.

- Le caoutchouc naturel peut être vulcanisé par le soufre, pont soufre.
- On peut modéliser la forme des **pelotes statistiques** par une Marche aléatoire  $\langle r^2 \rangle = C_\infty \sqrt{na}$  où  $C_\infty$  est un facteur de forme.
- L'osmométrie conduit à la masse molaire moyenne en nombre, pour avoir celle en masse, il faut la viscosimétrie ou diffusion de lumière.

## Propriétés thermomécaniques

- La température de **transition vitreuse** est caractérisée par (i) la viscosité  $\eta$  diverge à la transition (en refroidissant). Seuil de  $10^{11}$  Pa.s (ii) le volume spécifique un point anguleux *i.e.* le coefficient de dilatation thermique diminue brutalement (iii) la capacité thermique est discontinue (plus basse dans l'état vitreux)
- On peut classer les polymères avec la température de transition vitreuse  $T_g$ , qui peut varier selon la vitesse de balayage en température. Si on parcourt lentement,  $T_g$  augmente car les polymères ont le temps de s'organiser et de créer des interactions.
- Tous les polymères ont une température de transition vitreuse mais polymères amorphes n'ont pas de température de fusion (pas de structure cristalline).
- $T_g$  augmente avec (i) la masse molaire moyenne (ii) les réticulations (iii) interactions comme liaisons H (iv) rigidité de la chaîne typ. Ph ou grand nombre de substituants qui crée des barrières aux rotations (v) diminue avec l'ajout d'adjuvants dits plastifiants.
- Les caractéristiques mécaniques d'un polymère sont (i) le module de Young  $E$  (traction) (ii) le module de cisaillement  $G$  (cisaillement) (iii) coefficient de restitution (lancer)
- Le **test de traction** permet de mesurer le module de Young  $E$  en fonction de la température *i.e.* le profil  $E(T)$ . On peut alors distinguer les polymères (Grécias).
  - (i) amorphes. Plateau vitreux au GPa (mouvements translationnels bloqués), état transitoire à  $T_g$ , plateau caoutchoutique à MPa (les chaînes peuvent glisser), chute à la fusion  $T_f$ .
  - (ii) semi-cristallin. A basse température, on trouve l'état vitreux au GPa. A  $T_g$ ,  $E$  diminue à 0.1 GPa et on trouve des cristallites. A  $T_f$ ,  $E$  diminue vers le plateau caoutchoutique à 1 MPa où les cristallites se rompent. Si on continue de chauffer, on trouve puis état liquide.
  - (iii) réticulés. A basse température, on trouve l'état vitreux au GPa. A  $T_g$ ,  $E$  diminue vers le plateau caoutchoutique à 1 MPa. Si on continue de chauffer, on ne trouve pas d'état liquide mais la dégradation chimique du polymère. Lorsque les réticulations augmentent,  $T_g$  augmente et le plateau caoutchoutique monte.
- Profil de **réponse temporelle**  $\epsilon(t)$  à une contrainte type Heaviside. Après un retard, les polymères réticulés répondent avec un étirement constant à contrainte constante. Les polymères semi-cristallins/amorphes présentent un fluage à des températures légèrement supérieures à  $T_g$ . L'intérêt des réticulés est qu'il n'ont pas de contrainte résiduelle (fluage).
- Profil de réponse  $\sigma(\epsilon)$  : élastique (linéaire, Hooke) puis plastique, maximum puis striction. La pente  $E$  peut être plus grande mais il peut casser plus vite.
- **Diagrammes d'état T(M)**.
  - (i) Amorphe. Il y a trois domaines : le solide vitreux, l'état caoutchoutique et l'état liquide. Pour que l'état caoutchoutique existe, il faut que  $M$  supérieur à une masse molaire critique.
  - (ii) Semi-cristallins. Idem avec le domaine du solide plus qui sépare le solide vitreux du reste.
  - (iii) Réticulés : l'état caoutchoutique permanent et l'état vitreux sont séparés par une droite (pas de masse molaire critique).

## Mesures

- Méthodes : pression osmotique (mesure de masse molaire moyenne), spectroscopie RMN (nombre), viscosimétrie, mesure de diffusion de la lumière (masse). Chromatographies récentes (GPC, HPLC) pour diagrammes de distribution 3D. Chromatographie par exclusion stérique : rapidité de migration (dépend de la taille des polymères) liée à la masse molaire, étalonnage avec des polymères quasi-isomoléculaires, migre plus vite en chauffant.

## Culture

- Polymères (i) naturels : cellulose, caoutchouc naturel issu de l'hévéa (ii) artificiel : celluloid à partir de cellulose, caoutchouc vulcanisé (iii) synthétique : dérivés du pétrole
- Elastimère : caoutchouc (polyisoprène 1,4-cis).
- Exemples : (i) thermoplastiques : polyéthylène (PE), polyamides, polystyrène (PS), PVAC, PMMA. (ii) thermodurcissables : bakélite.
- $f < 2$  (ex : glycérol : triol, peinture, vernis).

## Annexe

- 3 classes de matériaux : métaux, céramiques (matériaux non métalliques et non organiques obtenus par l'action de fortes températures *i.e.* cuisson), polymères organiques.
- Homopolymère, copolymère.
- Statistique : courbe de répartition, degré de polymérisation indice de polymolécularité/polydispersité  $I_p = \bar{M}_w / \bar{M}_N$  : rapport de la masse molaire moyennée en masse  $\bar{M}_N = (\sum_k N_k M_k) / (\sum_k N_k)$  sur la masse molaire moyennée en nombre  $\bar{M}_w = (\sum_k N_k M_k^2) / (\sum_k N_k M_k)$ . Supérieur à 1 par Cauchy-Schwarz. Entre 1 (isomoléculaire) et 10 souvent. C'est le rapport des DP en masse/en nombre.
- Effet de gel, reptation.

## Fiche

### Chapitre 1

- Nomenclature des dérivés d'acides : ester, anhydride, nitrile, chlorure d'acyle, amide.
- Interactions : ion-ion, ion-dipôle, dipôle-dipôle (Van der Waals), liaisons H,  $\pi - \pi$  (entre deux noyaux aromatiques),  $\pi$ -cation,  $\pi$ -anion.
- Valeurs caractéristiques IR et RMN.
- Relation structure-réactivité.

### Chapitre 2

- Contrôle thermodynamique : le produit majoritaire est correspond au produit le plus stable. Contrôle cinétique : le produit majoritaire est issu de l'état de transition le plus stable (avec Hammond, cela revient à étudier la stabilité des réactifs ou produits ou intermédiaires réactionnels). Calculs.
- Quand on chauffe ou on attend longtemps, on favorise le contrôle thermodynamique.
- Equation de Klopman-Salem : 3 types d'énergie (électrostatique, stérique, orbitale).
- Interaction orbitale forte pour des orbitales diffuses (volumineuses), proches en énergie et de même symétrie,  $E_{int} \propto S^2/\Delta E$ . Hypothèse de Fukui. Nucléophile/électrophile réagit avec HO/BV.
- Théorie HSAB, dur/mou.
- Postulat de Hammond. Application : états de transitions précoces/tardifs.
- C/O alkylation sous contrôle orbitale/de charge.
- Un intermédiaire de réaction est un minimum local de  $E_p(CR)$  alors qu'un état de transition est un maximum local.
- Règle de Zaitsev : le produit cinétique est le même que le produit thermodynamique.

### Chapitre 3. Alcanes.

- Pétrochimie : distillation, coupes. étapes. Vapocraquage.
- Réactivité des alcanes : liaisons peu polaires peu polarisables  $\rightarrow$  rupture homolytique. Pas d'additions, substitutions ou réactions radicalaires (haute température ou photochimiquement).
- Sélectivité de la réaction radicalaire : les radicaux sont stabilisés par hyperconjugaison lorsqu'ils sont substitués par des groupements alkyles. L'amorçage (formation des radicaux) est souvent l'étape cinétiquement déterminante et endothermique. Application du postulat de Hammond.
- Amorçage, propagation, terminaison.

### Chapitre 4. Dérivés halogénés, alcools, amines.

#### Réactions en chimie organiques

- $S_N2$ ,  $S_N1$  : caractéristiques.
- Propriétés des solvants. Exemples.
- Élimination, 3 types. Élimination en anti.

#### Dérivés halogénés

- Réactivités des dérivés monohalogénés (3) : substitution, élimination.
- Tableau récapitulatif.  $E1$ ,  $E2$  (3 flèches d'un coup),  $S_N1$ ,  $S_N2$ .

#### Alcools

- Réactivité : élimination, déprotonation, oxydation.

- (i) Propriétés acides  $\text{OH}/\text{O}^-$  (pK<sub>A</sub> de 16 à 18). Obtention des alcoolates avec des bases fortes comme les amidures, hydrures ou par oxydoréduction avec Li, Na, K, Cs (bilan). C'est une activation nucléophile. Synthèse d'éthers-oxydes et d'époxydes avec la réaction de Williamson (alcoolate+halogénoalcane).
- (ii) Propriétés basiques  $\text{OH}_2^+/\text{OH}$  (pK<sub>A</sub> -4 à -2). Déshydratation intra /intermoléculaire en milieu acide (acide sulfurique/phosphorique), pour obtenir un alcène (intramoléculaire) ou un éther-oxyde (intermoléculaire). Le milieu acide provoque l'obtention du groupe alkyloxonium  $\text{OH}_2^+$  qui est un bon groupe partant (élimination en milieu acide au lieu du milieu basique habituel). Le catalyseur acide est régénéré. Mécanisme  $S_N2$  pour primaire et secondaire,  $S_N1$  carbocation pour tertiaire ou secondaire conjugué avec un cycle aromatique.
- (iii) Activation électrophile par réaction avec des chlorures d'acide sulfonique qui donne des esters sulfoniques, bons groupes partants car stabilisés par mésomérie.
- (iv) Synthèse de dérivés halogénés avec les acides halohydriques HX (forme  $\text{OH}_2^+$  *in situ* puis substitution) ou avec des agents chlorants/bromants/iodants à base de phosphore ou soufre.
- (vi) Oxydation par le permanganate, l'ion dichromate, l'ion chromate pour former des cétones (alcool secondaire), aldéhydes/acide carboxylique (alcool primaire). Suroxydation.
- Protection par formation d'étheroxyde benzylique (réaction de Williamson alcoolate+bromobenzyle). Déprotection par clivage par hydrogénolyse (conditions :  $\text{H}_2+\text{Pd}/\text{C}$ ).
- Triéthylamine : base pour déprotoner (obtenir une forme neutre) ou capter  $\text{H}^+$

### Amines

- Propriétés basiques, pK<sub>A</sub> ~ 10. Propriétés acides, pK<sub>A</sub> ~ 28
- Alkylation d'Hofmann par substitution sur un dérivé halogéné. Perméthylation d'Hofmann.
- Élimination d'Hofmann  $\text{N}^+$ , pilotée par l'encombrement. Régiosélectivité anti-Zaitsev. Stéréosélectivité anti.

### Chapitre 5. Organomagnésiens.

- Propriétés basiques, nucléophiles, Umpolung.
- Réaction de synthèse, conditions de préparation, réactions parasites : hydrolyse, oxydation, couplage de Wurtz, équilibre de Schlenk.
- Stabilisation avec le solvant pour éviter l'équilibre de Schlenk.
- (i) Propriétés basiques : réaction avec l'eau (version  $\text{H}_2\text{O}$ , version  $\text{H}^+$ ), avec d'autres acides (comme les alcynes vrais).
- (ii) Addition nucléophile sur (1)  $\text{C}=\text{O}$ . Synthèse d'alcool primaire, secondaire, tertiaire à partir de méthanal, aldéhyde, cétone. (2)  $\text{C}\equiv\text{N}$ . Nitrile vers imine (instable) vers cétone (addition de  $\text{H}_2\text{O}$ ). (3)  $\text{O}=\text{C}=\text{O}$ . Synthèse d'acide carboxylique à partir de la carboglace.
- (iii) Addition-élimination sur (1) ester avec 2 équivalents pour donner une cétone puis un alcool. (2) chlorure d'acyle pour donner une cétone.
- (iv) Substitution nucléophile sur (1) dérivé halogéné : couplage de Wurtz pour alkyler des chaînes encombrées (2) époxyde pour former un alcool. Attaque sur le carbone le moins encombré.

### Chapitre 6. Alcènes.

- Isoprènes, terpènes : règne végétal.
- Réactivité : liaison  $\pi$  site nucléophile  $\rightarrow$  addition électrophile, oxydoréduction.
- (i) **Addition électrophile** de (1) ( $\text{H},\text{OH}$ ) de l'alcène à l'alcool (a) hydratation directe, en catalyse acide par formation d'un carbocation (b) Syn-hydroboration par le borane  $\text{BH}_3$  (ou  $\text{LiAlH}_4$ , C est  $\delta^-$ !) + oxydation avec  $\text{H}_2\text{O}_2, \text{HO}^-$ . Cycle à 4 et répétition pour former un trialkylborane, sous-produit  $\text{B}(\text{OH})_4^-$ . Bilan : syn-addition de H et OH en contrôle stérique donc anti-Markovnikov. On peut rencontrer aussi hydroboration+halogénéation. (2) HX. Passage par carbocation, régiosélectivité Markovnikov. (3)  $\text{X}_2$ . Pont brome puis attaque anti sur C le plus substitué (le plus électrophile). Stéréosélectivité anti (racémique pour Z, méso pour E). (4) Br, OH. Bromation par le N-bromosuccinide. Pont brome puis addition d'eau (ou autre nucléophile). Attaque sur le carbone le plus substitué si pont chargé, le moins encombré si pont neutre.

- (ii) **Addition radicalaire.** Peroxyde R-O-O-R' (ex : peroxyde de benzoyle) et chauffage. Initiation, transfert, propagation, terminaison. (1) HBr. Passage par carboradical quasi-plan. Régiosélectivité anti-Markovnikov (effet Kharash). (2) Polymérisation radicalaire pour former longue chaîne carbonée.
- (iii) **Réduction en alcane** ou syn-addition H<sub>2</sub>. Equiprobabilité du côté d'approche. Hydrogénation catalytique (1) catalyse hétérogène. Pd, Pt, Ni de Raney. Physi/chimisorption. Syn-hydrogénation de C=C la moins encombrée. (2) Catalyse homogène, réactif de Wilkinson à base de Rhodium.
- (iv) **Oxydation** des C=C les plus substitués (1) époxydation à l'aide de (C=O)-O-OH acide peroxy-carboxylique (ex : mCPBA) et anti-hydrolyse (Markovnikov acide, moins encombré basique) → anti-dihydroxylation. (2) syn-dihydroxylation avec KMnO<sub>4</sub> dilué à froid ou OsO<sub>4</sub> en quantité catalytique avec H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> co-oxydant. Deux produits syn. (3) coupure oxydante. Oxydation par KMnO<sub>4</sub> à chaud (violent, oxyde les autres fonctions), de Lemieux-Johnson par OsO<sub>4</sub> cat. pour former un diol, puis NaIO<sub>4</sub> en excès (cooxydant) pour former deux aldéhydes et dioxane/eau, ozonolyse avec O<sub>3</sub>.
- (v) Métathèse croisée ou cyclisante (fusion, sous-produit éthène). Catalyseurs : complexes carbéniques, catalyseur de Grubbs. Contrôle thermodynamique.
- (vi) Diels-Alder. Cycloaddition 4+2 thermique. Addition d'un alcène (s-cis) sur un diène conjugué (s-cis). Bilan : rupture de 3 liaisons π, formation de 1 liaison π, 2 liaisons σ. Comme  $E_\sigma > E_\pi$ ,  $\Delta_r H^\circ < 0$  exothermique. De plus, on passe de 2 réactifs à 1 produit donc on crée de l'ordre, donc  $\Delta_r S^\circ < 0$ . Il y a une température d'inversion où  $\Delta_r H^\circ = 0$ . Rétro Diels-Alder. Contrôle orbitalaire. Supra-supra ou suprafaciale (vs. supra-antara). Règle d'Alder : diène enrichi en électrons, diénophile appauvri en électrons. Stéréosélectivité syn. Régiosélectivité : asynchronicité, attaque des atomes avec les plus coefficients. Stéréosélectivité : endo/exo, interactions secondaires, sous contrôle cinétique, règle de l'endo (substituants vers l'intérieur à l'état de transition et produit en axial de l'autre côté du pont). Dessin (conformation en toit). L'exo (substituant équatorial) est plus stable thermodynamiquement. NB : Cycloaddition 2+2 interdite par symétrie. La dimérisation du cyclopentadiène s'effectue avec une Diels-Alder (sur son frère).
- Cycle catalytique : degré d'oxydation du métal, nombre d'électrons du complexe, règle des 18 électrons, vocabulaire du cycle catalytique.

## Questions

- Comment préparer un alcool avec un alcène ? Addition d'eau (Markovnikov). Addition radicalaire anti-Markovnikov (Kharash), non stéréosélective). Hydroboration+oxydation, stéréosélective.
- Comment préparer un halogénoalcane avec un alcène ? Addition électrophile HX (syn) ou addition radicalaire (anti-Markovnikov).

## Chapitre 7. Dérivés carbonylés

- Les aldéhydes sont plus réactifs que les cétones : moins encombré et moins substitués → plus déficients en électrons.
- (i) Addition (1) RMgX pour donner des alcools (2) CN<sup>-</sup>. (3) H<sub>2</sub>O pour donner un diol géminé. Mécanismes acides/basiques. (4) Addition de R-OH en milieu acide, acétalisation, protection des carbonyles, contrôle thermodynamique, Dean-Stark pour déplacer l'équilibre. La déprotection se fait en milieu très acide en chauffant (réaction inverse) (5) Addition d'une amine/hydroxylamine/hydrazine YNH<sub>2</sub> pour donner des imines/oxime/hydrazone en milieu acide, mais pas trop pour ne pas protoner YNH<sub>2</sub>. Les deux H basculent successivement sur O pour former de l'eau. Test 2,4-DNPH.
- (ii) Cyclisation des sucres : c'est une hémiacétalisation intramoléculaire. Mutarotation du glucose en catalyse acide (protonation de C=O en forme ouverte). Anomères.
- (iii) Réaction de Wittig (PN 1978) avec l'ylure de phosphonium Ph<sub>3</sub>P = CH<sub>2</sub> en milieu anhydre (THF). Inverse de l'ozonolyse : cétone vers alcène Z. Préparation du réactif : S<sub>N</sub>2 de la triphénylphosphine sur un dérivé halogéné puis élimination avec BuLi. Mécanisme (cycle à 4). Z majoritaire. Sous-produit : Ph<sub>3</sub>P = O.
- (iv) Oxydoréduction (1) Réduction en alcool par addition d'hydrure "H<sup>-</sup>" (ex : LiAlH<sub>4</sub> très réactif ou NaBH<sub>4</sub>). (2) Oxydation des aldéhydes en acide carboxylique par l'eau. Test de Tollens, test à la liqueur de Fehling. (3) Dismutation de Cannizzaro des aldéhydes non énolisables (milieu basique) en acide carboxylique et alcool, attention à l'ordre d'acidité alcoolate/acide carboxylique.

- (v) Mobilité du H en  $\alpha$  de C=O. (1) Enolisation. Forme céto, forme énol (minoritaire sauf aromaticité, conjugaison ou liaison hydrogène, ex : pentan-2,4-dione). Conséquence : racémisation des carbones en  $\alpha$  de C=O. (2) Halogénéation : test haloforme des cétones méthyliques (milieu basique) donne carboxylate+HCl<sub>3</sub>+... (3) En milieu très basique (LiH, NaH, LDA), ion énolate ambident : 2 sites nucléophiles, C/O-alkylation sous contrôle orbitalaire/de charge. (4) Aldolisation. Cétolisation. Pour les aldéhydes, passage par forme énol et attaque de la double liaison sur C=O, version acide/basique. Pour les cétones, rendement faible (stérique, C=O plus solide) → crotonisation : déshydratation (OH vers C=C) après aldolisation ou cétolisation pour déplacer l'équilibre OU extracteur de Soxhlet (Grécias).
- (vi) Action des organométalliques sur les  $\alpha$ -énones. Addition 1,2 (de charge, Li, Mg) ou 1,4 (orbitaire, Mg, CuLi). Mécanisme : addition en 2 ou 4 puis délocalisation pour former O<sup>-</sup>. Protonation en OH puis équilibre cétoénolique pour reformer C=O.

## Chapitre 8. Acides carboxyliques et dérivés.

- Réactivité diminuée par rapport aux aldéhydes et cétones à cause de l'effet +M de -OH.
- Première acidité -OH pK<sub>A</sub> ~ 4-5 plus bas que alcool car la base est stabilisée par mésomérie. Deuxième acidité en  $\alpha$  du carbonyle pK<sub>A</sub> ~ 25-30. Basicité sur O de C=O, pK<sub>A</sub> ~ -6.
- Dérivés d'acide, ordre de réactivité, Cl>O>N.
- (i) Passage aux fonctions dérivées. (1) Estérification avec un alcool. Rendement faible pour les alcools tertiaires (mécanisme différent : alcool déshydraté en carbocation). Chauffage, catalyseur acide (on commence le mécanisme par la protonation). Equilibre thermodynamique, Dean-Stark. Inverse : hydrolyse de l'ester. (2) Chlorure d'acyle avec SOCl<sub>2</sub>/PCl<sub>3</sub>/PCl<sub>5</sub>. Application : on rend l'estérification totale (même avec des alcools tertiaires) en activant l'acide carboxylique. 1,1 équivalents de pyridine (deux rôles : base pour neutralisation de HCl, nucléophile pour la catalyse). (3) Anhydride par déshydratation de l'acide avec l'anhydride phosphorique P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> qui donne anhydride + H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> OU action d'un carboxylate sur un chlorure d'acyle (idem Williamson). Application des anhydrides à la synthèse d'esters, problème de sélectivité pour les anhydrides mixtes. (4) Passage aux dérivés azotés : amine (ou NH<sub>3</sub>) sur acide carboxylique qui donne amide à chaud, amine (ou NH<sub>3</sub>) sur chlorure d'acyle qui donne amide. Obtention de nitriles (CN) par déshydratation d'amides avec P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> ou substitution nucléophile sur un halogénoalcane par l'ion cyanure.
- (ii) Hydrolyse des dérivés d'acide (1) esters : acide équilibre, basique totale (saponification, conditions : solvant eau pour déplacer l'équilibre). L'alcoolate déprotone l'acide carboxylique formé (sous forme basique en milieu basique). Pour protoner l'acide, Micelles. (2) Amides. Acide, basique. (3) Nitriles. Hydratation en amide puis hydrolyse (tautomérie à la fin).
- (iii) Synthèse malonique : acide malonique + RX donne RCOOH + CO<sub>2</sub> + HX. (1) Estérification directe. (2) Carbanion avec EtO<sup>-</sup> pour éviter saponification et transestérification. (3) Alkylation. (4) Saponification, protonation (5) Décarboxylation (6 centres) en milieu acide.
- Acides et esters inorganiques : acide chromique, acide phosphorique, acide sulfonique. Ester correspondants. Tosylates, mésylates.

## Composés aromatiques

- Critère de Hückel : cyclique, plan, 4n+2 électrons  $\pi$  (1,3,5,7... liaisons  $\pi$ ).
- 7 ppm en RMN.
- Interprétation de la position de pK<sub>A</sub> selon si un doublet non liant de la base est engagée dans l'aromaticité.
- Energie de résonance. 3\*Cyclohexène (localisé) +H<sub>2</sub>-Benzène(délocalisé)>0.
- Réactivité (HP).

## Grécias

- Température d'inversion.  $\Delta_r G^\circ = \Delta_r H^\circ - T_{inv} \Delta_r S^\circ = 0$
- On vérifie expérimentalement les stéréosélectivités/régiosélectivités avec un marquage isotopique.
- Etapes de la catalyse hétérogène (syn-dihydrogénation d'un alcène).

- Dans I-Cl, I est  $\delta+$  et Cl est  $\delta-$ .
- C est  $\delta-$  chez RMgX, C-B dans l'hydroboration.

## Réflexes

### Milieu

- Qu'appelle un milieu basique? élimination, déprotonation des alcools.
- Qu'appelle un chauffage? Contrôle thermodynamique, éliminations, réactions radicalaires.

### Réactifs

- Que est le rôle de LiAlH<sub>4</sub> ou NaH ou NaBH<sub>4</sub> ou H + alcalin? Combien d'équivalent? Réduction par les ions hydrures. Pour réduire un ester en alcool, il faut deux équivalents d'hydrures donc 1/2 équivalent de LiAlH<sub>4</sub>.
- Quel est le milieu de AgO? Oxyde basique donne un milieu basique.
- Quel est le rôle des agents chlorants/iodants/bromants? Ils donnent des halogénations (d'alcools).
- Quel est le rôle de KMnO<sub>4</sub>, OsO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NMO? Ils oxydent les alcènes.
- Quel est le rôle de l'ylure de phosphonium Ph<sub>3</sub>P = CH<sub>2</sub>? Préparation? Réaction de Wittig.
- Que produit SOCl<sub>2</sub>+acide carboxylique? Chlorure d'acyle.
- Qu'appelle peroxyde R-O-O-R' et chauffage? Réaction radicalaire.
- A quoi sert le thiosulfate S<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>2-</sup>? Il neutralise I<sub>2</sub>.
- A quoi sert l'ion hydrogénocarbonate HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>? Précaution? Il est utile pour laver les traces d'acide lorsqu'utiliser HO<sup>-</sup> peut conduire à une S<sub>N</sub> (sur un halogénoalcane par ex.). Précaution : dégagement gazeux de CO<sub>2</sub>, utiliser un erlenmeyer.
- A connaître : aniline, styrène, camphre.
- Quel sont les rôles de P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>? Il déshydrate : synthèse d'anhydrides.
- Quel est le rôle des anhydrides? Sous-produit? Rôle d'électrophile (addition) ou de déshydratant (enlève OH). Sous-produit : l'acide carboxylique correspondant.
- Si on produit du CO<sub>2</sub>, comment le noter? Gazeux.
- Après ozonolyse, que se passe-t-il s'il y a du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>? Il y a oxydation de C=O en COOH.
- Que produit la réaction entre un alcène conjugué C=C-C=C + Cl<sub>2</sub> → Cl-C-C=C-C-Cl? L'addition de X<sub>2</sub> déplace la double liaison.
- Si on a du CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> comme dans le Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, c'est une base qui peut déprotoner pour donner HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.
- La diazométhane CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> a deux formes mésomères et il jouer le rôle de nucléophile |C<sup>-</sup> et électrophile. Dégagement gazeux de N<sub>2</sub>.
- Quels sont les rôles de la pyridine? Deux rôles : base de Bronsted pour neutralisation sous forme de sel (chlorure de pyridinium) de l'acide chlorhydrique ou nucléophile pour activer l'électrophilie (pour une estérification par ex).
- NaHMDS est une base forte qui permet de convertir des cétones en énolates.
- A quoi sert le sulfate de sodium anhydre? Il sert sécher la phase organique en enlevant les traces d'eau restantes.
- Dès qu'il y a une estérification en utilisant du chlorure d'acyle, on neutralise le HCl (toxique) avec une base : la pyridine ou la triéthylamine.
- LDA : diisopropylamidure de lithium. Base de pK<sub>A</sub> ~ 36. Préparé à froid dans un milieu anhydre (ex : THF). En effet, préparé par réaction acide/base avec BuLi donc exothermique donc il faut refroidir. Les pK<sub>A</sub> (36 et 50) sont > 14 donc milieu anhydre. Base forte non nucléophile (isopropyl est encombrant).

## Exercices

### Général

- Justifier la configuration électronique avec les règles de Klechkowski, Pauli, (Hund).
- Dégagement gazeux et NaH? H<sub>2</sub>.
- Lequel est plus nucléophile? Le plus chargé, le plus polarisable (orbitales diffuses).
- On peut ajouter/éliminer à répétition sur C=O pour changer la nature du dérivé d'acide.
- Quand on donne un mécanisme, on peut noter R une chaîne carbonée longue à dessiner si elle est inerte.
- Culture : hydrazone (wiki).
- Rôle d'activation nucléophile (par rapport au composé activé).
- Un hétérocycle (cycle aromatique avec un hétéroatome) permet une moins bonne délocalisation des électrons donc conduit à une énergie de résonance plus faible.
- O,N donne des doublets (+M) alors que C=O, CNO<sub>2</sub> attire les doublets (-M). X,O,N ont un effet -I, Na, Mg, Li ont un effet +I.
- Effet stabilisateur? Chercher mésomérie ou aromatique.
- Déterminer la configuration absolue : numéroter les atomes et les ordonner pour justifier. Ex : C<sub>10</sub> > C<sub>7</sub> > C<sub>8</sub>.
- Classe de réaction : oxydoréduction ou A<sub>N</sub> ou S<sub>N</sub>.
- Si en chauffant on obtient un produit différent, deux conclusions : le produit cinétique est différent du produit thermodynamique et la réaction est donc renversable.
- Alcool + acide carboxylique, attention à la transestérification.

### Nomenclature

- Acide, dérivé d'acide (anhydride, ester, amide), nitriles, aldéhyde, cétone, alcool, amines, éthers.
- Cétone/aldéhyde non prioritaire : 3-oxo.
- Di,tri,tétra.
- Aldéhyde non prioritaire : 3-formyl.
- Nomenclature des complexes (aqua, ammine, carbonyl, hydruro, hydroxo, oxo, thio...).
- (±) désigne un mélange racémique.
- Un rendement est défini en quantité de matière, si on a les masses on doit multiplier par *M*.
- Hydrolyse d'un nitrile : on forme une amine et on va jusque l'acide carboxylique R-COOH.

### Astuces

- Ambiguïté en spectro? Regarder les questions d'après.
- Regarder les questions d'après pour avoir des indications.
- Si on voit un acétal, c'est qu'on a protégé C=O et qu'on veut faire réagir l'autre C=O.

### Spectroscopies

- Bandes caractéristiques en IR? Ne pas oublier C-H à 3000.
- Traces de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dans le solvant CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>? Purification imparfaite.

## Oxydoréduction

- La cétone est réduite plus facilement que l'ester.
- Pour changer de 2 unités de n.o. il faut 1 équivalent d'hydrure  $H^-$ . Donc pour réduire un ester (+III) en alcool primaire (-I), il faut 2 équivalents de  $H^-$  donc 1/2 équivalent de  $LiAlH_4$ .
- Pour réduire un aldéhyde ou une cétone sans toucher aux ester, on utilise  $Na(BH_4)$  dans un solvant protique comme l'éthanol.  $LiAlH_4$  est plus réactif et peut réduire les ester. On l'utilise dans un solvant aprotique comme le THF sinon il déprotone OH en  $O^-$  pour former  $H_2(g)$  et alcoolate
- Pour oxyder doucement, on utilise le réactif de Sarett :  $CrO_3$  et pyridine. Pour oxyder plus fort, on utilise le réactif de Jones :  $CrO_3$  dans  $H_2SO_4$  acide sulfurique concentré.

## Solvants

- Justifier la solubilité dans l'eau d'un composé : liaisons H, polarité.
- Justifier la différence de solubilité : disponibilité stérique des doublets non liants pour les liaisons H ou liaisons H intra/inter favorisées.
- Justifier la vitesse d'une réaction dans différents solvants : polarité, proticité mais aller chercher les données numériques  $\mu$ ,  $\epsilon_r$  dans les données.
- Pourquoi utiliser l'éther diéthylique pour une extr. liq-liq ? Il n'est pas miscible avec l'eau.
- Benzène : CMR cancérigène, mutagène, reprotoxique. Alternative pour solvant apolaire aprotique : cyclohexane, toluène.
- t-BuOK dans DMSO. Le DMSO est dissociant : t-BuOK est sous forme dissociée  $t-BuO^-$ ,  $K^+$ .
- Pourquoi privilégier un solvant peu volatil ? On peut travailler à température plus haute, ce qui améliore la cinétique, sans vaporiser le solvant.
- Le N,N-diméthylformamide ou DMF est un solvant.

## Polymères

- Donner un mécanisme de polymérisation : initiation, transfert : amorceur+monomère=polymère vivant 1, propagation : taille 1+monomère et taille j+monomère= taille j+1, terminaison avec taille j+taille k = taille j+k.
- Si l'ajout d'un réactif conduit à une structure tridimensionnelle, cela peut être dû à des liaisons pontales introduites par le réactif.
- Calcul de  $DP$  en connaissant pas  $k$  ? En fait, on a  $k = M_k/M_0$  où  $M_0$  est pour le monomère.
- Cinétique  $DP$  en fonction du nombre de monomères présents  $DP(t) = N_0/N(t)$  en identifiant les sommes  $\sum_k N_k = N(t)$  et  $\sum_k N_k k = N_0$ .

## Acidobasicité

- Justifier la force d'un acide : (i) regarder la stabilité de la base conjuguée (possibilité de délocalisation de la charge -). (ii) S'il y a un groupe électronégatif (fluor), les électrons sont plus attirés vers celui-ci et le proton  $H^+$  est relâché plus facilement.
- Si un proton est voisin de deux fonction identiques, le  $pK_A$  est divisé par 2, le proton est encore plus acide. Exemple : malonate.
- Si un doublet participe à la mésomérie/délocalisation, la protonation du site est moins favorisée.
- Intérêt d'une hydrolyse acide après une réaction avec  $RMgX$  ? (i) protoner le produit (ii) éviter la formation de  $Mg(OH)_2$ , à la place on a  $Mg^{2+}$  éliminable par extraction liq-liq.

## Catalyse

- $\text{AlCl}_3$  a une lacune et donc attire les électrons et donc baisse le niveaux d'énergie des orbitales. Sous contrôle orbitalaire, un acide de Lewis est un catalyseur.
- La catalyse hétérogène suggère une addition syn.
- Catalyse acide : dans le mécanisme, on commence par ajouter  $\text{H}^+$  (ex : estérification, addition sur  $\text{C}=\text{O}$ ).
- Catalyse basique : quel proton (en  $\alpha$  de quelle fonction ?) est éliminé le plus facilement ?

## Techniques expérimentales

- Principe de la CCM ? (i) Migration de l'éluant sur la phase stationnaire par capillarité (ii) Migration des produits par entraînement (iii) Adsorption selon la compétition entre l'affinité produit/éluant, produit/phase stationnaire. (iv) Schéma. Phase stationnaire : silice  $\text{SiO}_2$ , alumine (polaires).
- Chromatographie sur colonne ? Migration par gravité. Rf le plus grand en CCM sort en premier.
- Justifier les rapports frontaux : (i) comparer la polarité (ii) regarder la possibilité de liaisons H (OH,  $\text{NH}_2$ ) si le substrat est basique (alumine basique).
- Amine  $-\text{NH}_2$  est acide ( $\text{pK}_A \sim 30$ ) mais surtout basique ( $\text{pK}_A \sim 9 - 10$ ). Donc migre peu sur un substrat acide (interactions).
- Modes de révélation sous UV ? (i) Si le produit absorbe les UV, la fluorescence de la silice est masquée, on voit une tache sombre. (ii) pour les composés oxydables, révélation chimique par trempe au permanganate de potassium ou trempe avec vaniline puis chauffage.

## Substitutions

- S'il y a eu un échange de fonction, c'est une  $S_N$ . Si la fonction a changé de place, c'est une  $S_N1$  pour qu'il y ait eu délocalisation de la lacune.
- S'il y a deux produits, c'est plutôt une  $S_N1$  qu'une  $S_N2$ .
- Pour les substitutions proches d'un cycle aromatique, une  $S_N1$  peut se faire sur un "site secondaire".
- Sur un halogénoalcane conjugué  $\text{R} - \text{CH} = \text{CH} - \text{Cl}$ , une  $S_N1$  est envisageable car la lacune peut se délocaliser par mésomérie.
- Un halogénoalcane  $\text{RX}$  invite à la substitution.
- Un halogène aromatique n'invite pas à la substitution (substitution aromatique  $\neq$  substitution aliphatique).
- Quand on dessine les profils réactionnels, la CR concerne tout le système chimique. Il faut indiquer toutes les espèces dans le système pour les états initiaux/intermédiaires/finaux.

## Quel mécanisme ?

- Addition sur  $\text{C}=\text{C}$  de  $\text{HX}$ . Quel carbocation ? Regarder les effets -I (un atome électronégatif comme O, Cl attirent les électrons et exacerbe la lacune, c'est destabilisant de former la lacune proche d'un atome électronégatif) et +M (s'il y a un hétéroatome avec doublet non liant comme O, N à juste à côté, forme mésomère avec remplissage de la lacune et délocalisation de la charge + sur O, N, effet stabilisateur). +M l'emporte sur -I.
- Si on veut faire une prototropie, si le milieu est basique, un  $\text{H}^+$  est d'abord capté par la base puis l'acide conjugué redonne un  $\text{H}^+$  dans un second temps. Exemple : pyridine dans l'estérification avec un chlorure d'acyle.
- Comment commencer le mécanisme si le milieu est acide/basique ? Commencer par l'activation acide/basique (réactions rapides, créent des bons groupes partants) puis faire le reste du mécanisme.
- Quand on élimine un  $\text{COOH}$ , on produit généralement du  $\text{CO}_2(\text{g})$ .
- On attaque préférentiellement  $\text{C}=\text{O}$  que  $|\text{N}$ .
- Comment faire l'addition d'un acide malonique ? Equilibre cétoénolique sur une des  $\text{COOH}$  et attaque de  $\text{C}=\text{C}$ . Puis élimination de  $\text{CO}_2$  : décarboxylation.
- Le silicium Si peut être pentavalent, on effectue généralement des additions-éliminations (sauf si très bon nucléofuge comme triflate,  $S_N2$ )

**Quel produits ?**

- C'est la cétone ou l'ester qui réagit ? La cétone est plus réactive qu'un ester et sera préférentiellement réduite.
- C'est la cétone ou l' $\alpha$ -énone qui réagit ? L' $\alpha$ -énone est stabilisée par mésomérie.

**Eliminations**

- Quelle élimination ? Regarder la classe.
- Quelle élimination si la base est forte, typ.  $\text{HO}^-$  ? C'est une  $E_2$ .
- Justifier le choix d'une base pour une élimination ? Il faut la choisir encombrée pour défavoriser la substitution.

**Vocabulaire**

- Sel de sodium d'acide : base conjuguée de l'acide +  $\text{Na}^+$  donne typ.  $\text{C-ONa}$  (" $\text{O}^- + \text{Na}^+$ "). Un sel est une paire d'ions de charge opposée (précipité ou en solution).
- Composé minéral :  $\text{NaCl}$ .
- Nitration : ajout de  $\text{NO}_2^+$  par le N, qui est électrophile. La nitration est désactivante car  $\text{NO}_2$  est stabilisant : délocalisation possible. Peu de polynitration.
- Ylure : C (chargé -) lié à hétéroatome (chargé +)

**Stéréochimie**

- Stéréochimie d'une addition sur  $\text{C}=\text{O}$  ? Les additions sur  $\text{C}=\text{O}$  se font avec équiprobabilité d'approche
- Déterminer le nombre de stéréoisomères de configurations ? C'est  $2^N$  avec  $N$  le nombre de carbones stéréogènes lorsque tous les substituants sont différents, sans liaison double et sans pont. Sinon, c'est au plus  $2^N$ . Il peut y en avoir moins (i) s'il y a un pont, la configuration d'un carbone stéréogène impose celle de l'autre, typ. le camphre (ii) si des substituants identiques engendrent une symétrie (iii) s'il y a des doubles liaisons qui peuvent engendrer de la diastéréoisomérie Z/E.
- Que dire des substituants 1,4 d'une conformation chaise ? S'ils sont du même côté du plan, l'un est axial et l'autre est équatorial.
- Pas d'activité optique au départ  $\rightarrow$  pas d'activité optique à l'arrivée.
- Peut-on avoir une réaction stéréosélective et avoir un produit racémique ? Oui par exemple si des diastéréoisomères ne sont pas synthétisés.
- De quel côté du cycle approche le proton ? Du côté le moins encombré du cycle, cela justifie des stéréochimies anti.
- Si on attaque sur un site d'un cycle, d'un côté de plan, on finit en axial et de l'autre, on finit en équatorial.

**Stratégie de synthèse**

- Vérifier les protections nécessaires : si on fabrique un  $\text{RMgX}$  pour faire une addition sur un site, il faut s'assurer qu'il n'y a pas d'autre site d'addition  $\text{C}=\text{O}$  ou pas de basicité  $\text{OH}$  ou  $\text{NH}_2$  possible (pour  $\text{RMgX}$ ,  $\text{pK}_A \sim 50$ ), sinon il faut protéger avec acétalisation ou chlorure de benzyle.
- Comment allonger la chaîne carbonée d'une cétone/ester ? Equilibre céto-énolique favorisé en milieu acide forme un  $\text{C}=\text{C}$  qui peut attaquer un autre  $\text{C}=\text{C}$  dont un doublet se déplace sur un hétéroatome (typ. N ou O) OU en milieu basique, déprotonation d'un C en  $\alpha$  de  $\text{C}=\text{O}$
- Comment remplacer H par  $\text{CH}_3$  ? On peut déprotoner par LDA puis additionner sur  $\text{CH}_3\text{I}$ , en milieu anhydre (THF). Il faut s'assurer qu'on déprotone le bon proton.

**Cycles catalytiques**

- Ligands neutres apportant 2 électrons :  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{PR}_3$ , doubles liaisons  $\pi$ . Ligands apportant 1 électron : radicaux comme halogènes X, alcanes R, hydrogène H, Si, CN, Ph,  $\bullet\text{OCH}_3$ .
- Additions oxydantes (2 ligands) :  $\text{H}_2$ ,  $\text{RX}$ ,  $\text{HX}$ ,  $\text{R}-\text{O}-\text{O}-\text{R}'$ ,  $\text{Si}-\text{H}$ ,  $\text{HCN}$ .
- Additions non-oxydantes (1 ligand) : alcènes  $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{CO}$

## Stabilité

- Une réaction intra est favorisée à une réaction inter car  $\Delta_r H^\circ$  est quasiment le même (même nombre de liaisons formées/brisées) mais  $\Delta_r S^\circ$  est plus négatif pour l'inter car on passe de 2 à 1 molécule. Donc  $\Delta_r G_{intra}^\circ < \Delta_r G_{inter}^\circ$ .
- Application du postulat de Hammond. Exemple de réaction : La première étape de propagation est endothermique. D'après le postulat de Hammond, l'état de transition (tardif) a une structure (donc une stabilité) proche des produits. Les états de transition conduisant aux radicaux tertiaires seront plus stables que ceux menant aux secondaires. Ainsi, les radicaux tertiaires se forment plus vite que les radicaux secondaires.
- Température basse du milieu réactionnel ? Contrôle cinétique ou contrôle du caractère exothermique de la réaction.
- Quelle est l'utilité de la pyridine ? Elle peut se substituer à un substituant pour activer l'électrophilie avec sa charge +.
- Comment chercher des formes mésomères ? On peut mettre un doublet non liant sur un atome de carbone (typ. s'il y a des liaisons conjuguées à proximité), il sera  $|C^-$
- Comment tracer un diagramme de prédominance dans l'eau ? Ne pas mettre les  $pK_A > 14$  et  $pH < 0$ .
- Cycle ou liaison double dans une forme acide chargée/basique chargée  $\rightarrow$  augmente la stabilité.
- Quel est le type de réaction ? Préciser si la substitution/addition est nucléophile ou électrophile.
- Quel est le nombre d'isomères de constitution ? Attention N peut être en milieu de chaîne carbonée.
- Comment ajouter  $H^+$  sur  $O^-$  en milieu neutre/basique ? Utiliser  $H_2O$  et créer  $HO^-$ .
- Qui est plus électrophile entre la cétone et l'ester ? La cétone  $C=O$  est plus électrophile que  $O-C=O$  (+M-I mais M plus fort que I).

## Thermodynamique

- Comment estimer  $\Delta_r H^\circ$  ? Avec les enthalpies standard de liaison. Approximation : elles sont définies pour la phase gazeuse mais on peut les utiliser pour la phase condensée.
- Comment prévoir le signe  $\Delta_r S^\circ$  ? Suivant le nombre de constituants avant/après et leur phase (gaz ou condensée).

## Rédaction

- Rédaction : la molécule est-elle chirale ? Oui, si elle possède des centres stéréogènes et pas d'élément de symétrie.
- Relation de stéréochimie ? S'ils sont diastéréoisomères, justifier qu'ils diffèrent que par la configuration d'un centre stéréogène.
- C'est une base/acide. Préciser : base de Bronsted, de Lewis.
- Justifier l'oxydoréduction ? Si on utilise une terre rare, (ex : Sm), elle préfère les n.o. positifs (ex : +III) donc le composé organique est réduit.
- Justifier  $S_N2$  si primaire et bon nucléophile comme  $CN^-$ .
- Comment justifier qu'un diène est susceptible de réagir en Diels-Alder ? Il est bloqué conformation s-cis et a un environnement donneur d'électrons (+M ou +I).
- Justifier le couplage de deux pics en RMN : protons non voisins et non équivalent/isochrones.
- Qu'est-ce qu'un mélange racémique ? Un mélange équimolaire des deux énantiomères.

## Questions bateau

- Loi de Biot, unités sont le g, mL, dm. Pouvoir rotatoire spécifique  $[\alpha]_\lambda^\theta$  deg·mL/g/dm dépend du composé, de la température, de la longueur d'onde, du solvant.  $l$  en dm,  $c_{mass}$  en g/mL (pas la concentration molaire !). On peut noter  $[\alpha]_D^{25}$  pour  $25^\circ C$  et  $\lambda$  à la raie D du sodium à 589 nm. Additivité. Convention (+) si sens horaire du point de vue de l'observateur du rayon. Dextrogyre (+), lévogyre (-).
- Séparation de diastéréoisomères : chromatographie sur colonne.
- En VSEPR,  $AX_2E_1$  est triangulaire pour la géométrie électronique donc coudée pour les atomes.
- A quoi sert la CCM ? A identifier ou purifier (rare). La CC ? A séparer.

**Bonus**

- Pourquoi l'hydrolyse du furane en THF est difficile? A cause de la rupture d'aromaticité. Il faut des conditions plus dures.

**Questions**

Exo 37b) ou 49 : l'alcoolate est une base assez forte pour former un carbanion ?

Exo 38 : A/B et addition, l'ordre importe ?

+I et -M dans une copie ?

Annale centrale Q2 pourquoi -1 ?

OsO4 stochiométrie dans le cours

aromatique du partiel au pgm ?