

## LO 01

# Polymères vinyliques et polydiènes : synthèses, propriétés et applications (étude cinétique exclue).

**Niveau** : L2

**Prérequis** : - réactions de base en chimie organique  
- notion de stéréochimie  
- contrôle thermodynamique/cinétique

**Biblio** : HP Prépa, Frajman, Gnanou, Halary-Laupêtre, BUP 888, (Puissance prépa, Grecias jaune)

Rq, tous les exemples avec applications et chiffres sont dans le gnanou à la fin. Les températures de Tg des polymères Halaray p. 218

**Plan** :

### **I. Matériaux polymères**

1. Définitions
2. Structure

### **II. Synthèses**

1. Polymérisation en chaîne
  - a. Polymérisation radicalaire
  - b. Polymérisation anionique
  - c. Polymérisation par coordination
2. Procédés de fabrication industrielle

### **III. Propriétés et applications**

1. Etats physiques
2. Propriétés mécaniques
3. Effet d'un solvant

## Introduction : BUP p. 1445 et 1461

Depuis le début de l'industrialisation du premier polymère artificiel, la nitrocellulose, jusqu'à la période actuelle, moins de 140 ans se sont écoulés. Développement très rapide. En 2003, on produisait 149 MT de polymères dans le monde à comparer aux 832 MT d'acier et aux 24 MT d'aluminium.

#T : tableau de consommation des polymères par domaines en 2003

L'industrie du polymère est devenue un pilier de l'économie contemporaine. Un exemple montre l'importance future des polymères dans un monde soucieux de développement durable : c'est celui du bâtiment E de BASF pour lequel l'utilisation massive de polymères permet de diviser par six l'énergie nécessaire à la construction et également de ne consommer que cinq litres de gazole/m<sup>2</sup>/an.

## I. Matériaux polymères

### 1. Définitions (HP p. 690)

**Macromolécule** : Molécule de masse molaire élevée, essentiellement constituée par la répétition en grand nombre d'atomes, ou de groupes d'atomes, appelés **unités constitutives** et qui dérivent de molécules de faible masse molaire.

**Motif constitutif = unité de répétition** : la plus petite unité constitutive dont la répétition conduit à une macromolécule régulière.

**Polymère** : un polymère est une substance composée de macromolécule, ne comportant pas toutes le même nombre de **motifs constitutifs**.

**Polymérisation** : toute réaction qui conduit à un polymère par enchaînement de motifs, éventuellement différents.

**Monomères** : molécules qui réagissent et s'enchaînent pour constituer un polymère.

**Nomenclature** : poly + nom du monomère. Notions d'abréviations

*Avec fil conducteur : le PVC, polychlorure de vinyle pour illustrer chaque déf.*

*Application : 26 MT, emballage alimentaire et fabrication de tuyauterie (Gnanou p. 502)*

On se restreint à : [Gnanou](#)

**Polymère vinylique** : polymère issu d'un monomère vinylique.

Ex : PVC, PE (emballage à l'aide de film)

**Polydiène** : polymère dont le monomère dont il est issu est un diène.

Ex : CR (moulage d'objets souples, tuyaux souples), IR (industrie pneumatique)

**Transition** : *Ici on a vu que polymères contient plein de macromolécules de tailles différentes, pour le caractériser il va falloir tenir de la distribution en taille, en masse ou en nombre de ces macromolécules par une approche statistique*

## 2. Structure

**Degré de polymérisation d'une macromolécule** : nombre de motifs constitutifs d'une macromolécule

**Définir notations (Frajman)**

**Fraction en nombre, fraction en masse**

**Degré moyen de polymérisation d'un polymère = indice de polymérisation** : nombre moyen de motifs constitutifs que comporte le polymère.

**Masse molaire moyenne en nombre, en masse**

#T1 : Courbes de distributions (Frajman et HP)

On a une courbe  $\xi = f(M \text{ des chaînes})$ . On place dessus  $M_n$  et  $M_w$  et on compare la courbe d'un polymère très dispersé et peu dispersé et on fait venir la polymolécularité.

**Indice de polymolécularité** : Cette grandeur caractérise la largeur de la distribution. Si  $I=1$ , toutes les chaînes sont identiques (polymère monodisperse).

(HP et gnagnou p.19)

**Enchaînement de motifs** :

Homopolymère et enchaînements tête-à-queue (Ex : PS, isolation ou emballage)

Copolymère à blocs, alternés (Ex : NBR), statistique (Ex : SAN, emballage, ustensiles de cuisine)

Terpolymère (Ex : ABS, construction mécanique)

**Dimensionnalité** :

Monodimensionnel : Linéaire, ramifié

Tridimensionnel : interactions entre chaînes : Réticulation, VdW, liaison H et pelote statistique.

**Tacticité** : exemple sur le PPI (textile) et PPs

**Transition** : *Comment obtenir ces composés, quel rôle va jouer le mode de synthèse dans leur structure ?*

## II. Synthèse

### 1. Polymérisation en chaîne (HP p. 700 ; Frajman p. 384)

Les polymères organiques sont obtenus à plus de 85 % par des polymérisations en chaîne.

=Croissance par addition du monomère à l'extrémité de la chaîne en croissance

**Grandes étapes** :

- Amorçage
- Transfert
- Propagation
- Terminaison

(REMARQUE : HP p. 703)

Ces étapes sont appelées, sont l'usage et contrairement aux définitions données des étapes de propagation, bien que chaque centre actif ne soit pas régénéré ; par exemple, le radical R n'est jamais régénéré. Ici, il n'y a pas de boucle de propagation, pas de séquence fermée. Le mécanisme n'est donc pas, en toute rigueur, celui d'une réaction en chaîne, mais celui d'une réaction par stades, avec un nombre très grand de stades. C'est en parlant du site actif sans autre précision que l'on peut considérer qu'il s'agit de phase de propagation. Le même terme chaîne est utilisé pour désigner la chaîne polymérique et le mécanisme qui est souvent dit en chaîne (par abus de langage.)

**Transition** : *Ils existent plusieurs façons de mettre en place cette polymérisation : radicalaire, anionique, cationique, par coordination.*

#### a. Polymérisation radicalaire (HP p. 700 ; Frajman p. 384)

\* **Exemple:** PE ; applications : tubes, films minces, bouteilles, tasses, isolation électrique, emballage. On considère la synthèse du PEHP, P=1000bar, T=200°C en présence d'un peroxyde. (Grecias P. 266, jaune)

\* **Etapas :**

Amorçage radicalaire (peroxyde de benzoyle, AIBN ou à partir du monomère, thermiquement ou photochimiquement, par rupture homolytique de la liaison Pi ou tout générateur de radicaux). Résumé par :  $\text{In}_2 \rightarrow 2 \text{In}^\cdot$

Transfert :

Propagation :

Terminaison : addition ou dismutation

\* **Caractérisation :**

Transfert : création de ramification. Nombreux. Force motrice : passage d'un radical primaire à un radical secondaire.

Degré de polymérisation : complexe, à maîtriser

Polymolécularité :  $I > 2$ , dispersion des chaînes

Régiosélectivité : fortement tête à queue

Monomères utilisés : tous les monomères vinyliques, pas haute pureté

Polymères : chaînes ramifiées ; très hétérogènes

Réalisation industrielle : nombreuses

Pas stéréosélective

**Transition :** *Plein de ramification, chaîne de longueurs très différentes mais il existe un autre moyen d'avoir d'autres caractéristiques.*

## **b. Polymérisation anionique** (HP p. 709 ; Frajman p. 384)

\* **Exemple:** PB, pneumatiques

\* **Etapas :**

Amorçage par une base forte (amidure dans ammoniac liquide, alcoolate dans alcool, **BuLi** dans éther ou THF) L'eau ne peut pas être utilisé comme solvant car de telles bases n'existent pas dans l'eau.

Transfert :

Propagation :

Terminaison : absence si solvant aprotique: polymère « vivant », s'arrête quand plus de monomère et si on rajoute du monomère, continue; rupture amorcée par ajout d'un générateur de proton. Si solvant protique (ammoniac, alcool), terminaison incontrôlable.

\* **Caractérisation :**

Transfert : création de ramification. Inexistant le plus souvent (possible avec un solvant protogène)

Degré de polymérisation : contrôlé la rapport des concentrations en monomère et promoteur

Polymolécularité :  $I < 1,5$  et bien définie, parfait contrôle de croissance

Régiosélectivité : fortement tête à queue

Monomères utilisés : peu de monomères vinyliques utilisables, pureté extrême

Polymères : chaînes très linéaires, architectures contrôlées possibles

Réalisations industrielles : peu nombreuses (trop cher)

**Transition :** *Pas stéréosélective ; ici avec PB, on a 50% de cis et 40% de trans et 10 % de 1,2. D'où autres méthodes. (Gnanou)*

### c. Polymérisation par coordination (Halary p. 59)

Ziegler-Natta (PN 1963) :  $TiCl_4$ ,  $Al(C_2H_5)_3$  ; polymères stéréoréguliers qui présentent des propriétés mécaniques bien supérieures à celles des polymères atactiques.

Ex : PB cis avec Z-N à 95% (Gnanou)

Ex : PE parfaitement linéaire, conditions très douces (PEBP ; P=1 à 10bar, T<100°C). Mais forte polymolécularité (3 à 30). A comparer avec PEHP, conditions radicalaires. Tableau comparatif (Halary p. 59)

**Transition :** *On a vu la théorie de ces mécanismes, comment on les met en pratique ?*

#### 2. Procédés de fabrication industrielle (Halary, gnagnou p.276)

##### \* **Procédés :**

Polymérisation en masse : l'initiateur est rajouté directement dans le monomère liquide. Cette technique a l'avantage de ne pas consommer de solvants le plus souvent polluants. Si le polymère est soluble dans le monomère, on reste en phase homogène, mais la viscosité croît fortement : c'est le cas de la polymérisation radicalaire ou anionique du polystyrène. Le polymère sous forme de sirop épais est recueilli puis refroidi. Il se fige alors (masse blanche). Si le polymère est insoluble dans le monomère, les macromolécules précipitent (système hétérogène). C'est le cas du PMMA. On parle alors de dispersion.

Polymérisation en solution : le solvant permet l'évacuation de la chaleur et la viscosité peut être contrôlée mais il faut éliminer le solvant. Cette technique est très intéressante si on veut obtenir une solution de polymère comme certaines peintures.

Polymérisation en suspension : Surtout pour la poly radicalaires. Le monomère est dispersé sous forme de fines gouttelettes dans un liquide non miscible (ni avec monomère, ni avec polymère). L'eau le plus souvent. L'initiateur est dissous dans le monomère par agitation mécanique. Chaque gouttelette est un centre de polymérisation. On obtient ainsi des perles (1 mm) que l'on sépare par centrifugation. Ex : PS et PMMA

##### \* **Adjuvants :** puissance prépa p. 375, Grecias jaune p. 281

des lubrifiants pour démouler plus facilement,

des plastifiants, petites molécules qui s'insèrent entre les chaînes pour leur permettre de mieux glisser les unes sur les autres,

des stabilisants comme des antioxydants pour éviter les détériorations par réactions chimiques, (Ex : PB)

##### \* **Transformations** puissance prépa p. 375, Grecias jaune p. 281

Il faudrait ensuite s'intéresser à la mise en forme du matériau par :

- *extrusion*
- *extrusion-soufflage*
- *thermoformage*

**Transition :** *Nous venons de voir que suivant le type de synthèse impose une certaine structure : ramifiés avec radicalaires, non ramifiés avec anionique, voire stéréoréguliers avec Ziegler-Natta. Comment savoir quelle voie choisir ? tout dépend des propriétés que l'on cherche à obtenir. En effet,*

*nous allons voir que les propriétés du matériau dépendent étroitement de la structure de cette macromolécule*

### III. Propriétés et applications

#### 1. Etats physiques des polymères (HP, Gnanou)

**Cohésion d'un polymère** : la plupart des propriétés des polymères, qui sont exploitées dans une très grande variété d'applications, sont étroitement liées à leur cohésion. Celle-ci dépend essentiellement de l'intensité des interactions moléculaires qui se développent entre groupements moléculaires. Considérées individuellement, ces interactions ne sont pas plus énergétiques que celles qui se développent dans les systèmes moléculaires simples ; mais dans les systèmes polymères, la multiplicité des groupements interactifs et les forces qu'ils engendrent par leur répartition le long d'une même chaîne correspondent à des énergies cohésives considérables, responsables des propriétés mécaniques particulières des matériaux qui en sont issus. L'énergie nécessaire à la rupture de ces interactions devient supérieure à celle d'une liaison covalente ! D'où états particuliers !

#### **Pas de polymère à l'état gazeux**

##### \* **Etat semi-cristallin** :

Un polymère ne pouvant être entièrement régulier, ne serait-ce qu'à cause des extrémités, un polymère ne peut être cristallin à 100%. On parle de polymères semi-cristallins et on définit le taux de cristallinité :  $t = (\text{masse de portion cristalline}) / (\text{masse totale du polymère})$ . T dépend fortement de la vitesse de refroidissement que l'on impose à une masse fondue de polymère.

- Ex de cristallinité (Tout en un p.885)
- Ex : PEHD >0,8 et PEBD entre 0,3 et 0,5 ! PEHD possède des chaînes très peu ramifiées capables de s'associer de manière compacte, le PED possède de nombreuses ramifications (20 à 30 pour 1000 atomes) qui limitent la possibilité de repliement compact. (Gnanou)

En général, régularité des chaînes, l'absence de ramification sur les chaînes, l'existence d'interactions comme les liaisons hydrogène augmentent la cohésion du polymère favorisant des zones cristallines.

- Ex : PAN (radicalaire en solution)  $t=50\%$  même si atactique ! car forte interaction des groupes cyano, très polaires. (Gnanou)

##### \* **Etat amorphe=état vitreux** :

A l'état solide, un polymère peut garder un état appelé vitreux proche de l'état liquide, désordonné.

- Ex : PS (radicalaire), PMMA (voie radicalaire, suspension ou en masse)

Ce sont deux états que l'on retrouve à relativement basse température et si on augmente la température, on a deux comportements possibles.

- **Thermodurcissables** (réticulation continue, liaison covalente). Substance durcit et finit par se carboniser sans subir de fusion.
- **Thermoplastiques** (linéaire ou ramifié dont la cohésion latérale n'est assurée que par des liaisons secondaires non covalentes), les plus importants

Donc on ne s'intéressera maintenant qu'aux thermoplastiques.

Pour les thermoplastiques, on atteint un autre état physique à partir d'une température dite de **transition vitreuse**:  $R_q$  : *second ordre (discontinuité de la dérivée de l'enthalpie) alors que fusion premier ordre (discontinuité de l'enthalpie)*

**\* Etat caoutchoutique=élastomère :**

polymère peut s'écouler. La différence avec un liquide vrai vient essentiellement de la restriction des mouvements en translation empêchés par la taille des macromolécules et leur enchevêtrement. Allongement important avec faible traction, élasticité classique : état de repos, entropie maximale donnée par mobilité des chaînes et des segments. Si on l'étire, diminution de l'entropie et quand contrainte relâchée tend vers l'entropie maximale, revient à sa conformation de départ. L'élasticité caoutchoutique est par principe un effet purement entropique. S'échauffe quand on l'étire alors que l'inverse pour les métaux

- Ex : IR(radicalaire), chaînes linéaires avec très peu de ponts (HP) ;

Puis si la température augmente encore, on a fusion des zones cristallines à partir d'une température de fusion.

**\* Récapitulatif :**

HP : diagramme pour récapituler les différents états et les températures de transition. Rq : les transitions n'ont pas lieu à une température précise du fait de la dispersion des masses molaires dans le polymère.

**\* Influences sur les transitions:**

masse, des interactions faibles, flexibilité et tacticité, substituant, additif,... valeurs dans HP et Halary (p. 219). En clair, plus les chaînes bougent facilement, plus Tg diminue (HP)

- Ex : PMMA syndi Tg = 140°C, PMMA isotactique Tg=65°C et PMMA commercial Tg=105°C, donc on essaie d'accroître la syndio pour améliorer tenue à la température.

**Transition :** *Quelles propriétés mécaniques présentent ces états et comment sont-elles utilisées par les industriels?*

2. **Propriétés mécaniques**

**\* Propriétés mécaniques**

**Résistance à la traction : Module d'Young (valeurs HP, comparaison avec acier,...)**

**La rigidité** traduit la résistance à cette déformation

**Dureté :** résistance d'une surface à la pénétration, l'abrasion ou aux chocs.

**Fragilité** traduit son aptitude à se briser sous un choc

- Ex : HP graphe avec tous les comportements possibles.

Comment expliquer ces différences de comportement ?

**\* Influence de la température**

**Si  $T > T_g$ ,** état élastomère : de part son état, E faible et allongement grand, peu fragile, peu dur, peu rigide. Elastomère = polymère avec  $T_g < T_A$

- Ex : Polypropylène (Z-N car atactique pas d'intérêt) utilisé au-dessus de  $T_g = 20^\circ\text{C}$  : caoutchoutique, emballage, pièces moulées

**Si  $T < T_g$ ,** état amorphe ou semi-cristallin : de part son état, E grand et allongement faible, très fragile, très dur, très rigide.

- Ex : PMMA(radicalaire) utilisé en dessous de  $T_g = 130^\circ\text{C}$  : dur et cassant, vitrage

**Résumé :** HP  $E=f(T)$ .

### **Application : plastifiant**

PVC utilisé en « PVC rigide »  $T_g = 80^\circ\text{C}$  pour le bâtiment mais aussi en « PVC souple » pour confectionner des tuyaux d'arrosage ou des objets gonflables par ajout de plastifiant dont le rôle est d'abaisser  $T_g$  : valeurs [Halary p 220](#) ; Plastifiant utile aussi pour pouvoir mettre en forme un polymère plus facilement.

### **\* Influence de la structure**

Si mobilité des chaînes diminue, dureté, fragilité, module d'Young, résistance à la rupture, densité augmentent. Perte de mobilité par cristallisation ou par réticulation.

- Ex : PEHD et PEBD, E très différents du fait de leur structure. [Ganou p. 482](#), [Halary p. 59](#); pas même domaine d'applications. PEHD cordage, et PEBD emballage. **Rappel de l'importance de la synthèse !!**

### **Application**

SBR : Le PB est un élastomère mou à TA ( $T_g = -102$  ou  $-60$ ) avec des propriétés mécaniques très faibles. La copolymérisation avec le styrène permet de renforcer cet élastomère en apportant des points de réticulation physique. Industrie pneumatique. [BUP p. 1426](#)

## **3. Effet d'un solvant**

### **\* Description (HP)**

Solubilité diminue quand polymérisation augmente. (thermodurcissable pratiquement insoluble).

Gonflement quand interaction solvant/chaîne > chaîne/chaîne et si interactions très fortes, le polymère finit par se solubiliser sauf si réticulation (balle de squash se limite à gonfler). Caractérisé par la capacité d'absorption de solvant ou gonflement noté Q.  $Q=1$  si pas de gonflement et Q augmente avec gonflement. [Dessins et valeurs de Q dans le HP](#)

### **\* Application :**

PS expansé : mousse rigide pour bâtiment (isolation, emballage) PS expansé (densité 0,05) obtenu par gonflement de billes de PS par du pentane suivi d'un chauffage qui provoque l'évaporation de l'agent gonflant en même temps que le ramollissement du matériau.

PB : Faible cohésion du BR, donc solubilité dans de nombreux solvants. Vulcanisation le rend totalement insoluble, les solvants produisant un gonflement dont l'intensité dépend de la réticulation.

SAN : PAN très peu sensible à la plupart des solvants organiques et imperméable au gaz car polarité prononcée des groupes cyano (3,9 D) le rend extrêmement cohésif. Donc SAN matériaux barrières dont on peut contrôler la perméabilité aux gaz par la teneur en AN. On peut améliorer ces propriétés mécaniques en introduisant du butadiène, phase élastomère PB qui participe à la dissipation de l'énergie en cas de choc. Electroménager, matériaux de construction, industrie automobile, industrie du sport. ([BUP p. 1426](#)). ABS, polymères techniques.

## **Conclusion**

([BUP p. 1413](#)) Pendant longtemps, les propriétés de durabilité et de résistance à la dégradation des matériaux polymères, ont été considérées comme prioritaires, on s'intéresse maintenant de

très près aux possibilités d'éliminer les déchets polymères en développant des recherches sur les matériaux (bio)dégradables ou compostables. En 2002 demande en USA, Europe, Japon était de 57 000 T.

Dégradables : physique, chimique, biologique

Biodegradables = dégradation résulte de l'action d'enzymes ou de microorganismes. Applications dans biomédical, agroalimentaire et emballage

[BUP p. 1418](#) : tableau avec nom des polymères et applications biomédicales,

[BUP p. 1420](#) : cahier des charges pour polymères.

## LO 02

# Régiosélectivité, stéréosélectivité et stéréospécificité en chimie organique.

**Niveau** : L3

**Prérequis** : - réactions de base en chimie organique

- notion de stéréochimie
- notion d'orbitales moléculaires
- contrôle thermodynamique/cinétique

**Biblio** : IUPAC « compendium de terminologie chimique », Clayden, ICO, Kürti, NTA (blanc) [Modèle moléculaire](#)

**Plan** :

### I. Sélectivité en chimie organique

1. Définition
2. Régiosélectivité
3. Stéréosélectivité
4. Stéréospécificité

### II. Prédire la sélectivité

1. Substitution électrophile aromatique
2. Addition nucléophile sur un carbonyle

### III. Contrôler la sélectivité

1. Aldolisation
2. Réaction de Diels-Alder
3. Epoxydation de Sharpless

## Introduction :

#T1 : Introduction (Vollhardt p. 192)

Thalidomide (tranquillisant et tératogène)

Enjeu de la synthèse organique, produire des molécules d'intérêt comme les médicaments. Cependant, lors de la synthèse, produits secondaires, autres stéréoisomères qui peuvent être dangereux. Thalidomide. Donc maintenant, on veut isoler des produits avec bon rendement, solution : augmenter la sélectivité des réactions. On va voir quelle sélectivité, comment la prédire et enfin comment la contrôler.

### I. Sélectivité en chimie organique

#### 1. Définition

\* **Définition :** (compendium)

\* **Exemple :**

#T2 : Hydroboration des alcènes (Kürti (cf brown boration))

Fragment analogue de la vitamine D. Ne pas expliquer mécanisme ! Présenter les quatre produits et dire deux observer.

A apprendre par cœur : Rdt total 88 %, sur le majeur 83 % et sur le mineur 5 %.

Ed : 88 %

**Transition :** *Sélectivité et même plus régiosélectivité !*

#### 2. Régiosélectivité

\* **Définition :** Se dit d'une réaction caractérisée par une modification chimique au cours de laquelle la formation ou la rupture d'une liaison se fait préférentiellement à toutes les réactions possibles.

**Transition :** *Régiosélectivité et même plus stéréosélectivité !*

#### 3. Stéréosélectivité

\* **Définition :** Formation préférentielle, dans une réaction chimique, d'un stéréoisomère plutôt que l'autre.

\* **Remarque :** Lorsque les stéréoisomères sont des énantiomères, le phénomène est appelé énantiosélectivité et il est exprimé d'une manière quantitative par l'excès énantiomérique ; lorsqu'il s'agit de diastéréoisomères, c'est la diastéréosélectivité laquelle est exprimée quantitativement par l'excès diastéréoisomérique.

#T3 : Exemple et excès énantion. dia

$S_N2$  = énantiosélectivité (HP ?) ; diastéréosélectivité = exemple d'avant.

#T4 : Dihalogénéation des alcènes (ICO p. )

Ne pas expliquer mécanisme. Dire stéréosélectivité et même spécificité.

## 4. Stéréospécificité

\* **Définition** : Une réaction est dite stéréospécifique si des réactifs ne différant que par leur configuration sont transformés en produits stéréoisomères.

**C'est un cas particulier de stéréosélectivité**

**Transition** : *On a vu différentes réactions qui présentaient certaines sélectivités. Maintenant on va essayer de les prédire et pour ça on va se placer dans certaines conditions*

#T5 : Contrôle thermo/cinétique

Contrôle ?	Cinétique	Thermodynamique
Réaction ?	Irréversible	Réversible
Produit formé ?	Celui dérivant le l'ET le plus stable	Le plus stable

**Transition** : *On a vu que les halogènes s'additionner sur des alcènes, on va le voir sur des aromatiques*

## II. Prédire la sélectivité

### 1. Substitution électrophile aromatique

\* **Problème de régiosélectivité**

#T6 : Régiosélectivité (ICO p.)

Produit=précurseur du 4-méthoxycinnamate d'octyle, agent de protection contre les UV-B le plus fréquemment employé dans les crèmes solaires (consommation annuelle : environ 5000 t), obtenu par couplage de Heck avec l'acrylate d'octyle à 190 °C (p. 527 pour conditions expérimentales)

\* **Explication**

Intermédiaires de Wheland, Règles d'Holleman.

**Transition** : *On a vu un problème de régiosélectivité, mais souvent les réactions présentent un problème de stéréosélectivité comment on va le voir.*

### 2. Addition nucléophile sur un carbonyle

\* **Problème de stéréosélectivité**

#T7 : Aldolisation (Clayden)

AA particulier à trois centres asymétriques qui se trouve dans la dolastatine, anti-cancéreux le plus efficace connu.

\* **Explication**

Modèle de Felkin-Anh :

- 1) Recherche de la conformation la plus réactive (NTA) ;
- 2) attaque sous l'angle de Bürgi-Dunitz.

Valable pour autre type de nucléophile comme hydrure.

Autres conditions, autres modèles

**Transition :** *Nous avons vu comment prédire la sélectivité, nous allons voir comment la contrôler.*

### III. Contrôler la stéréosélectivité

#### 1. Aldolisation

\* **Problème de stéréosélectivité**

#T8 : (Kürti Evans aldolisation)

Précurseur de la bléomycine A2 (anti-cancéreux)

Modèle de Zimmerman Traxler

Réaction sans copule : formation de l'énolate de bore, addition sur carbonyle, ZT, on a pas le produit qu'on veut ! Montrer sur transparent les quatre ZT. On favorise pas celui qu'on veut ! Comment on peut faire ? Copule d'Evans

\* **Contrôle de la stéréosélectivité**

Réaction avec copule : formation de l'énolate, addition sur carbonyle, ZT, on a le produit qu'on veut. On sépare deux ET => **modèle moléculaire**.

\* **Bilan**

Réaction stéréospécifique !! On peut choisir un ou l'autre des énantiomères

**Transition** : *ici on a eu juste un problème de stéréosélectivité, mais il y a des réactions avec des problèmes de régio et de stéréo !!*

#### 2. Réaction de Diels-Alder

\* **Problème de stéréo et régio-sélectivité**

#T9 : Diels-Alder (ICO p. 246)

8 stéréoisomères possibles

Orbitales frontières pour expliquer légère sélectivité. Mais pas suffisante. Il faut augmenter les coefficients des carbones et diminuer d'autres !

\* **Contrôle de la sélectivité**

Ajoute de catalyseur acide de Lewis achiral et chiral pour aller vers l'énantiosélectivité

#T9 : Diels-Alder (ICO p. 246)

Synthèse de la prostaglandine selon deux voies

#### 3. Epoxydation de Sharpless

\* **Problème de stéréosélectivité**

Deux produits à priori

\* **Contrôle de la stéréosélectivité**

#T10 : Sharpless (Kürti p. 408)

Catalyseur (Clayden) **Modèle moléculaire**

### Conclusion

Chimiosélectivité sur Sharpless

On a vu comment on pouvait prédire et contrôler les sélectivités pour obtenir un seul produit avec un très bon rendement mais on est encore loin d'égaliser les enzymes.

**#T11** : Enzyme (Kürti p. 447)

Le but maintenant est d'atteindre la sélectivité de ces enzymes !

## LO 03

### Utilisation des métaux de transition en chimie organique.

**Niveau** : L3

**Prérequis** :

- Base de chimie organique (oxydoréduction)
- Chimie de coordination
- Stéréochimie

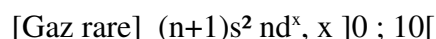
**Biblio** : Clayden, Brückner, Astruc, Campagne, Carey 2, Casalot, ICO, HP, Tec &Doc, Elschenbroich, Perrin, Vollhardt, Rabasso

**Plan** :

- I. **Oxydation par les MdT**
  1. En quantité stœchiométrique
    - a. Oxyder des alcools
    - b. Oxydation des alcènes
  2. En quantité catalytique
    - a. Procédé Wacker
    - b. Epoxydation de Sharpless
- II. **Réduction par les MdT**
  1. Hydrogénation en catalyse hétérogène
  2. Hydrogénation en catalyse homogène
- III. **Construction du squelette carboné**
  1. Formation C-C
  2. Formation C=C
  3. Contrôle de la stéréochimie

## **Introduction** :\_(Casalot 131)

Définition des métaux de transition :



Exemples: Fe, Cu, ..

Grande importance dans la nature :

#T1 : Hémoglobine ; Coenzyme B12 (Astruc p. 411, Stryer)

Les chimistes vont donc essayer de copier la nature et d'appliquer les observations à l'industrie, de mettre à profit les nombreux degrés d'oxydation et les propriétés de coordination des métaux de transition en synthèse organique.

### **I. Oxydation par les MdT**

#### **1. En quantité stœchiométrique**

##### **i. Oxyder des alcools secondaires**

#T2 : Potentiel standard d'oxydoréduction (HP p. 611)

#T3 : Oxydation à l'aide de dichromate, du manganèse (HP p. 611)

##### **\* Bilan**

Réactif de Jones

Oxydation du cyclohexanol [HP 611](#)

\* **Mécanisme** [Bruckner 494](#) ; [ICO 410](#)

##### **\* Application**

Ethylotest (oxydation de l'éthanol) [Vollhardt 302/294](#) ; [ICO 411](#)

##### **\* Autres oxydants** [ICO 412](#)

Il existe un grand nombre de dérivés du chrome qui peuvent être utilisés pour oxyder des alcools, souvent développés pour palier à une limite d'un réactif pré-existant.

##### **Réactif de Collins :**

Dès 1953, Sarett a démontré l'intérêt du complexe anhydre chromique-pyridine pour oxyder sélectivement les substrats sensibles aux milieux acides, mais la procédure expérimentale la plus populaire utilisant ce réactif est celle de Collins qui supprime la nécessité de préformer le complexe avec tous les risques d'autinflammation que cela comporte. Cette procédure consiste à ajouter successivement l'anhydride chromique, puis l'alcool à une solution de pyridine dans le DCM. En fin de réaction, une simple filtration suffit. Respecte les fonctions labiles en milieu acide et oxyde les alcools primaires avec une bien meilleure sélectivité que le réactif de Jones mais il représente l'inconvénient de devoir être utilisé en gros excès. Donc coûteux et très peu écologique.

##### **PCC**

Le PCC peut lui être utilisé dans un rapport proche de la stœchiométrie. Il est préparé par addition de pyridine à une solution de trioxyde de chrome dans HCl 6M, le solide est alors

filtré et mis en suspension dans du dichlorométhane. Incompatible avec les substrats ou produits labiles en milieu acide mais pas avec les acétals du fait de l'absence d'eau.

#T3 : Oxydation à l'aide de PCC (ICO p. 409)

Touche pas à l'acétal sensible en milieu acide !

### PDC

Préparé par addition de pyridine à une solution aqueuse à 50% en masse de trioxo de chrome. Après dilution dans l'acétone, on filtre et sèche le précipité. Utilisé en suspension dans le DCM ou DMF.

Dans le DCM, comme PCC mais quasi-neutralité, donc compatible avec fonctions très labiles en milieu acide.

Dans le DMF, pouvoir oxydant beaucoup plus marqué et les alcools primaires non allyliques sont oxydés en acide

#T3 : Oxydation à l'aide de PCC (ICO p. 409)

Touche pas à l'éther d'énol !

### **Transition :**

#T4 : Sélectivité des oxydes de chromes VI (Carey T2 619)

*Oxydation du groupe carbonyle et pas de la double liaison, mais alors comment oxyder alcène ??*

### ii. Oxydation des alcènes ICO 209

#### **\* Bilan**

#T5 : Oxydation de l'alcène à l'aide de  $\text{KMnO}_4$  (Carey 2 p. 625)

Mais sous produit de sur-oxydation !!

#### **\* Discussion**

Potentiel standard.

Les rendements en cis-diols dépassent rarement 50% du fait de la formation de produits de suroxydation, allant de l'alpha-hydroxycétone aux produits de coupure de l'alcène en deux fragments. Les conditions opératoires permettent d'améliorer le rendement sont une température plutôt basse (0 à 10°C), un temps de réaction très bref (<5 min) et l'emploi d'une solution oxydante diluée (à 1%), une condition rarement applicable dans une synthèse à grande échelle.

Cette très ancienne réaction devrait tomber en désuétude par suite des énormes progrès réalisés dans l'emploi de l'osmium VIII.

#### **\* Bilan**

#T5 : Oxydation de l'alcène à l'aide de  $\text{OsO}_4$  (ICO 211)

#### **\* Discussion**

S'additionne lentement mais quasiment quantitativement sur les doubles liaisons et l'ester cyclique peut être isolé. Syn-addition parfaitement stéréospécifique.

Mais très coûteux, volatil (130°C), extrêmement toxique (0,002 ppm). D'où quantité catalytique et réoxydant (hydroperoxyde de tertbutyl, oxydes d'amines, le chlorate de baryum, le ferricyanure de potassium (actuellement le meilleur d'entre eux).

Cycle catalytique (Bruckner 502)

**Transition :** *Autre exemple : Osmium mais toxique, d'où l'intérêt de cycle catalytique !!*

## 2. En quantité catalytique

### i. Procédé Wacker

#T6 : Procédé Wacker (Astruc, Campagne 260, Perrin 232)

\* **Bilan**

\* **Mécanisme**

\* **Discussion**

Le principe consiste à réoxyder le palladium in situ à l'aide de CuCl<sub>2</sub>.

Un procédé similaire a été développé avec des complexes de platine mais leur utilisation reste limitée car onéreux, toxique, plus dur à manipuler.

**Remarque :** si le procédé Wacker a longtemps été réservé à l'obtention d'acétaldehyde (dont 70% transformé par oxydation en acide acétique), il est devenu un outil de synthèse : les conditions opératoires sont souvent très douces, ce qui permet l'oxydation de composés fonctionnalisés

### ii. Epoxydation de Sharpless Clayden 1239

\* **Bilan**

\* **Mécanisme**

Modèle moléculaire

\* **Discussion**

Restreint aux alcools allyliques mais peu d'autres restrictions sur qu'on peut époxyder. Lorsque cette réaction a été découverte en 1981, elle était de loin la meilleure réaction asymétrique connue.

\* **Application**

Synthèse de Crixivian (un des 3 médicaments utilisés dans la trithérapie qui a révolutionné le traitement HIV). Le composé le plus complexe jamais préparé en grande quantité par la synthèse organique, et il faut le fabriquer en très grandes quantités puisque le traitement d'un patient nécessite un kilo par an ! Sa complexité provient essentiellement de sa stéréochimie.

Rétrosynthèse, analyse d'un synthon obtenu par époxydation de Sharpless Clayden p. 1483

#T7 : Synthèse du Crixivian (Clayden p. 1483)

**Transition :** *On a vu comment oxyder les alcènes grâce aux EDT, maintenant on peut également les réduire grâce aux EDT et leur nombreux degrés d'oxydation*

## II. Réductions par les MdT

### 1. Hydrogénation : position du problème (TD 358)

Hydrogénation d'un alcène.

Aspect thermo : très exergonique !

Aspect cinétique : blocage cinétique dû à la forte liaison H-H (423 kJ/mol) ! D'où nécessité d'un catalyseur

#### \* **Principe de la catalyse**

Catalyseur apparaît dans le mécanisme pour induire un chemin réactionnel avec  $E_a$  plus petite (Scacchi). Il est soit hétérogène, soit homogène

### 2. Hydrogénation en catalyse hétérogène

#### \* **Bilan** ICO189

Avec Ni de Raney, PtO<sub>2</sub> pour alcène (procédé industriel des huiles HP 552) et alcyne (procédé industriel du butane-1,4-diol) ICO 264

#### \* **Mécanisme** Bruckner 536

Principales étapes puis mécanisme

#### \* **Diastéréospécificité.**

Car addition syn. Exemples TD 361

#### \* **Catalyseur empoisonné**

Lindlar : Pd déposé sur carbonate de calcium avec acétate de plomb, éventuellement de la quinoléine bénéficie. (20/1 à 40/1) ICO 264

Nickel P-2 : borure de Nickel (100/1 à 200/1) ICO 189

#T8 : Hydrogénation Ni P-2 (ICO 264)

#### \* **Chimiosélectivité** ICO 264

Les alcynes sont hydrogénés préférentiellement à toutes les autres fonctions sur palladium et sur nickel. Cette sélectivité n'est pas due à une vitesse de réaction élevée, mais plutôt à une très forte adsorption qui leur permet de déplacer tous les autres groupements fonctionnels des sites actifs du catalyseur.

#T8 : Hydrogénation chimiosélective : synthèse de la jasmone (ICO 264)

**Transition :**

#T9 : Hydrogénation : manque de sélectivité (ICO p. 189)

### 3. Hydrogénation en catalyse homogène (ICO189)

Dans les années 60, Sir G Wilkinson (PN 1973) et ses collaborateurs ont développé des catalyseurs solubles, permettant l'hydrogénation des alcènes en phase homogène. Ont permis d'améliorer la sélectivité de nombreuses réactions.

\* **Bilan**

\* **Mécanisme** (Astruc)

\* **Application**

#T10 : Synthèse asymétrique de la L-DOPA (Astruc p. 357 , Elschenbroich p. 429)

#T10 : Synthèse de Crixivian (Clayden 1484)

On revient sur la synthèse que l'on avait commencé, il faut faire des hydrogénations homogènes et hétérogènes.

**Transition** : *Petits morceaux de molécules : oxydation, réductions maintenant on va voir comment les assembler pour construire le squelette carboné.*

## III. Construction du squelette carboné

### 1. Formation de liaison C-C (Astruc p. 448)

Couplage de Heck \_

\* **Bilan**

\* **Mécanisme**

\* **Application**

C'est la plus connue des réactions de couplage, elle est d'une grande utilité, car elle manifeste une bonne tolérance pour les groupements fonctionnels

#T12 : Exemple du couplage de Heck (Campagne p. 50)

**Transition** : *On vu la possibilité de former des cycles moyens ce qui n'est pas facile, une autre méthode encore mieux !*

### 2. Formation C=C (ICO 230),

Métathèse, Chauvin PN 2005

\* **Bilan**

\* **Application**

La modification de la longueur des chaînes carbonées des hydrocarbures saturés est un processus primordial (valorisation des constituants du pétrole brut, synthèse organique)

Découvert par la compagnie Philips Petroleum au début des années 1960 pour valoriser le propène,

excédentaire à l'époque, en le transformant en éthène. A la même époque, le développement très rapide de l'usage du PP a accru la demande en propène au-delà de l'offre. On utilise toujours la même réaction mais dans l'autre sens.

#T13 : Métathèse (Astruc p. 369, ICO p. 230)

### 3. Contrôle de la stéréochimie (*si le temps*)

Polymérisation. On a vu l'intérêt de la polymérisation du propène, encore faut-il contrôler sa stéréochimie. Pour ça, MdT

Exemple : polyisoprène

#T14 : Polymérisation sélective de l'isoprène (Clayden p. 1463)

## Conclusion

Métaux servent à :

-modifier une fonction

-créer des liaisons par couplage (synthèse convergente, rendement plus élevé)

-synthèse sélective possible (organocatalyse, moins toxique)

MT, cible également comme complexe de Gd pour l'imagerie médicale, cis-platine en médecine

## LO 04

### Les alcènes (réaction de Diels-Alder exclue)

**Niveau** : PC

**Prérequis** :

- Cours sur C=C en PCSI
- Théorie de Huckel
- IR, RMN, UV
- Nucléophilie/électrophilie
- Sélectivité
- Stéréochimie
- Profil énergétique d'une réaction

**Biblio** : HP, TD, Vollhardt, Puissance prépa, Fleming

**Plan** :

**I. Propriétés et réactivité des alcènes**

1. Propriétés spectroscopiques
2. Calcul des OM des alcènes
3. Approximation des OF
4. Réactivité

**II. Hydroboration et formation d'alcool**

1. Le réactif : le borane
2. Réaction

**III. Oxydation des alcènes**

1. Epoxydation des alcènes
2. Obtention des diols vicinaux
3. L'ozonolyse

**IV. Hydrogénation catalytique**

1. Bilan de la réaction
2. Catalyse hétérogène

### 3. Hydrogénation des alcynes

## II. 3. Alcènes

\*Théorie de Hückel simple : Orbitales Moléculaires (OM) de l'éthène (éthylène), description des systèmes conjugués, application au buta-1,3-diène.

Aucun calcul ne peut être exigé.

La construction et l'utilisation des déterminants séculaires ne peuvent faire l'objet d'une question tant à l'écrit qu'à l'oral.

Les résultats des calculs de Hückel sont donnés : les élèves doivent savoir les utiliser pour interpréter les résultats classiques de réactivité nucléophile des alcènes. L'approximation des orbitales frontières est introduite à cette occasion.

Hydrogénation avec catalyse hétérogène.

Une représentation schématique du mécanisme est donnée uniquement dans le cas de la *syn*-hydrogénation.

Le cas de la stéréochimie *anti* n'est pas abordé.

L'hydrogénation partielle des alcynes est signalée.

Époxydation par un peroxyacide .

Hydrolyses des époxydes :

- en milieu acide ;
- en milieu basique.

Le mécanisme est hors programme.

Dans les deux cas on indique un schéma mécanistique.

La régiosélectivité n'est pas abordée dans le cas de l'ouverture en milieu acide.

*Syn*-dihydroxylation par le tétraoxyde d'osmium.

Le mécanisme est hors programme.

On signale que le diol obtenu peut-être coupé par l'ion périodate

Obtention d'un alcool primaire par hydroboration d'un alcène terminal.

On présente un schéma mécanistique.

Ozonolyse.

On rappelle les résultats vus en première année.

\*Réaction de Diels-Alder : mécanisme, interactions frontalières.

Les règles de Woodward-Hoffman sont hors programme.

## Introduction :

Alcènes dans milieu naturel : limonène,  $\beta$ -carotène (HP, TD, Vollhardt 586)

Alcènes important en chimie organique car on les retrouve souvent comme intermédiaire dans une synthèse. En effet, on a vu qu'on pouvait les synthétiser par déshydratation des alcools et déshydrohalogénations et on a déjà vu un peu de leur réactivité.

Le but ici est d'utiliser un nouvel outil, Huckel, pour interpréter la réactivité des alcènes et voir de nouvelles réactions à partir des alcènes.

### I. Propriétés et réactivité des alcènes

#### 1. Propriétés spectroscopiques HP 537

IR, RMN (trans>14Hz, cis<14Hz)

UV-visible : effet bathochrome ( $\beta$ -carotène)

**Transition :** *Quelle est la réactivité des alcènes ? Il faut étudier les OM*



## 2. Approximation des OF

### Puissance prépa 27

\* **Rappel** sur la théorie de Huckel (approx -> déterminant séculaire)

#### \* **Application**

On donne OM de l'éthylène.

Sur transparent, celles du butadiène (application au système conjugué).

Liaison  $\pi$  explique planéité de la molécule :  $\sigma$  recouvrement axial,  $\pi$  recouvrement latéral.

**Transition** : *Comment utiliser ces diagrammes pour interpréter la réactivité*

### HP 522

Détermination des OF

A et B se rapprochent. Il faudrait considérer interaction de toutes les OM

Trop compliqué de tout prendre en compte -> Fukui : on regarde interaction stabilisante à 2 électrons.

**Volatron** ; Réactivité gouvernée par HO et BV, càd le système  $\pi$ .

**Transition** : *Mais quelle réactivité ?*

## 3. Réactivité HP 538 TD 358

Tout va dépendre de la position relative des OF de chaque réactif. Définition nucléophile/électrophile (attention dépend du partenaire) HP 524

On constate que alcène va interagir par sa HO avec la BV d'un électrophile

On peut également le comprendre en se rappelant que alcène riche en électrons (doublet  $\pi$  très polarisable), donc caractère nucléophile et base de Lewis.

Insaturation -> on va avoir des additions, oxydation.

**Transition** : *On va essayer de comprendre les réactions vues en première année et découvrir de nouvelles. Maintenant, regardons le caractère électrophile.*

## II. Hydroboration et formation d'alcool

### 1. Le réactif : le borane

BH<sub>3</sub> : acide de Lewis, électrophile, réagit par sa BV. On le trouve sous forme de dimère. HP 541

### 2. Réaction

#### \* Bilan

On regarde réaction sur des alcènes terminaux (BO)

Exemple : [Vollhardt 495](#)

#### \* Schéma mécanistique TD 364

Remarque, le bore se lie trois fois !

#### \* Sélectivité TD

L'ET montre la syn addition. B se fixe sur le carbone le moins encombré par gêne stérique.

Formation d'alcool anti-markovnikov et addition syn.

Réaction régiosélective, diastéréosélective et diastéréospécifique

**Transition** : *alcène riche en électrons, peut recevoir oxydants.*

## III. Oxydation des alcènes

### 1. Epoxydation des alcènes

TD 307 [Vollhardt 499](#) HP 545

#### \* Bilan

#### \* Sélectivité

Conservation de la stéréochimie de la double liaison, addition syn, stéréospécifique.

**Transition** : *Intérêt des époxydes : allongement de chaînes carbonées avec action d'organomagnésiens mais aussi permet de former des diols.*

### 2. Obtention des diols vicinaux

Définition de diols vicinaux

#### a. Ouverture d'époxydes HP, TD

Bilan en milieu basique ; schéma mécanistique (remarque : S<sub>N</sub>2 sur le carbone le moins encombré).

Sélectivité : diols anti. Stéréospécificité de la réaction.

Bilan en milieu acide ; schéma mécanistique. On retrouve la sélectivité.

**Transition** : *Dans certains cas, pour synthétiser des médicaments, on peut vouloir former des diols syn (synthèse de l'ovalane)*

## **b. Syn-dihydroxylation**

Bilan.

Utilise l'osmium en quantité catalytique car cher et toxique.

Exemple : (ICO 211)

## **c. Coupure de diols**

\* **Bilan**

Avec periodate de sodium ICO 415, Vollhardt 1069

### 3. Ozonolyse HP, TD

Le réactif est de l'ozone qui permet une coupure oxydante des liaisons C=C qui, selon les traitements peuvent mener à différents produits.

\* **Bilan Carey**

Obtention de cétone, aldéhyde, acide suivant le milieu réducteur ou oxydant.

\* **Applications**

Détermination de la structure d'un alcène (remplacée par les méthodes spectroscopiques)

Intérêt : rupture C=C sans oxyder le benzène ou l'alcool. Attaque sur le cyclohexène pour mener à un précurseur du monomère du nylon Carey T2 647, ICO 215

**Transition** : *Et maintenant réduction....*

## **IV. Hydrogénation catalytique**

### 1. Bilan de la réaction TD

Possible thermodynamiquement mais bloquée cinétiquement. Besoin d'un catalyseur. Syn-addition. Définition de la catalyse ; homogène ; hétérogène.

### 2. Catalyse hétérogène

\* **Mécanisme de syn hydrogénation.**

Réaction sensible à encombrement stérique.

Exemple : HP 552

**\* Intérêts**

Analyse organique : quantité de H<sub>2</sub> fixé par molécule permet de déterminer le nombre de liaisons multiples

Chimie fine : synthèse stéréospécifique

Chimie industrielle : synthèse de la margarine

\* **Hydrogénation des alcynes**

Vollhardt 544, ICO. On forme l'alcène Z !

## **Conclusion**

Diels-Alder

## LO 05

### Acides carboxyliques et dérivés.

**Niveau** : PC2

**Prérequis** : - IR/RMN

- contrôle thermo/cinétique
- groupement carbonyle

**Biblio** : tout avec le HP sauf mention contraire, ICO, Tec & Doc, tout en un, Carey T2

**Plan** :

#### **I. Présentation**

1. Les acides carboxyliques
  - a. Présentation
  - b. Propriétés
  - c. Structure et réactivité
2. Composés dérivés
  - a. Présentation
  - b. Structure et réactivité

#### **II. Synthèses des dérivés d'acides**

1. Synthèse des esters
  - a. A partir d'un acide carboxylique
  - b. A partir d'un chlorure d'acyle
  - c. A partir d'un anhydride
2. Synthèse des amides
  - a. A partir d'un chlorure d'acyle
  - b. A partir d'un anhydride

#### **III. Quelques réactivités des dérivés d'acide**

1. Hydrolyse basique
  - a. Saponification des esters
  - b. Hydrolyse des amides
  - c. Hydrolyse des nitriles
2. Réduction par  $\text{LiAlH}_4$

#### **IV. Synthèse malonique**

## II. 7. Acides carboxyliques et dérivés

Synthèse des esters :

- à partir des acides carboxyliques et des alcools (mécanisme) ;
- par réaction des alcools avec un chlorure d'acyle ou un anhydride d'acide (notion d'activation de la fonction acide).

Synthèse des amides par réactions d'amines primaires ou secondaires avec un chlorure d'acyle ou un anhydride d'acide, mécanisme.

Saponification des esters, mécanisme.

Hydrolyse des nitriles et des amides.

Réduction des esters en alcool primaire par le tétrahydroaluminate de lithium.

Synthèse malonique.

L'acidité relative des acides carboxyliques en solution aqueuse est hors programme.

Le mécanisme n'est présenté que pour les alcools primaires.

On donne les bilans de préparation des chlorures d'acyles à partir des acides carboxyliques.

On mentionne l'existence de la liaison peptidique.

Le mécanisme est hors programme.

Le mécanisme est hors programme.

Le mécanisme de la décarboxylation en milieu acide est indiqué.

## Introduction :

Il a été vu au cours de l'année de PC, diverses fonctions, comme alcènes, aldéhydes, cétones que l'on trouve dans la vie de tous les jours mais aussi d'autres fonctions :

ICO p. 647 : acide acétique (vinaigre), salicyclique (sauge, base de l'aspirine), oméga 6, acétate de butyle (pomme), paracétamol (amide)

Le but de cette leçon va être d'étudier ces différentes fonctions, comment les synthétiser et quelques aspects de leur réactivité.

## **I. Présentation**

### **1. Acide carboxylique**

#### **a. Présentation**

##### **\* Définition**

RCOOH

##### **\* Nomenclature (ICO, HP)**

Mentionner l'existence de noms triviaux très utilisés dans l'industrie et qui rappellent leur origine.

Acide gras (4 à 26 atomes), nom du au fait qu'on les retrouve dans les matières grasses.

Donner le nom en nomenclature IUPAC des exemples d'intro. Indiquer la priorité de ce groupement.

**Transition :** *On va les étudier, d'abord propriétés*

## b. Propriétés

### \* **Températures de changement d'état**

Supérieures à celles des alcools de masses molaires voisines ; cela s'explique par l'existence de liaisons hydrogène plus fortes entre molécules d'acide qu'entre molécules d'alcool. Les acides alcaoiques sont généralement, dans les conditions habituelles, liquides jusqu'en C<sub>9</sub>, solides au-delà.

Exemple : HP p. 654

### \* **Solubilité**

Bonne dans solvants protogènes si chaîne suffisamment courte

Dimérisation

Toujours à cause des liaisons H

### \* **Propriétés acido-basiques**

Acide faible, pK<sub>a</sub> = 4,9. Exemple, acide acétique.

Solubilité augmente avec pH ! Utilisée en chimie organique pour éliminer un acide d'une phase organique.

**Transition** : *Voyons voir sa réactivité et donc sa structure*

## c. Structure et réactivité

### \* **Structure**

Formes mésomères. Energies de liaison.

Longueurs de liaison (Tec & Doc)

### \* **Spectroscopie**

IR : OH vers 2800-3500, abaissé à cause des liaisons H

C=O vers 1700-1730, abaissé par conjugaison

RMN : >10 ppm pour OH. Dépend de T, concentration, solvant car liaison H ! Si pas de liaison H, 6 ppm. Donc on se restreindra à l'IR.

### \* **Réactivité**

Formes mésomères mettent en évidence un site électrophile, deux sites nucléophiles, un site basique (très peu basique) et un site acide (on vient de le voir). En plus, électronégativité montre également forte polarisation.

L'effet mésomère de HO<sup>-</sup> diminue l'électrophilie du carbone, les attaques nucléophiles seront donc difficiles et il faudra l'activer.

**Transition** : *Avec une production mondiale supérieure à 4.10<sup>6</sup> T/an, soit 40% de celle du méthanol, l'acide acétique n'arrive qu'au 20<sup>e</sup> rang des plus forts tonnages de l'industrie chimique organique. Acide téréphtalique dépasse 6.10<sup>6</sup> T/an. Mais également nombreux sont les dérivés d'acide dont la production se chiffre en millions de tonnes/an. Acétates de vinyles (2,5.10<sup>6</sup> T/an)*



## 2. Les dérivés d'acide

### a. Présentation

#### \* Définition

Les dérivés d'acide sont des composés qui par hydrolyse donnent un acide carboxylique.

Soit : Halogénures d'acyle ; anhydride d'acide, esters, amides, nitriles

Exemples : ester de l'intro, amide de l'intro, adiponitrile (ICO p. 704, 10<sup>6</sup>t/an pratiquement entièrement utilisé dans la synthèse du nylon 6,6), anhydride acétique (également millions de t/an), chlorure d'acyle précurseur d'un insecticide, la roténone (ICO p. 673)

Rq : on ne retrouve pas halogénure et anhydride à l'état naturel car s'hydrolyse vite.

#### \* Nomenclature

(ICO, HP) Exemple, reprendre ceux cités ci-dessus ou autres si trop compliqué.

### b. Structure et réactivité

#### \* Formes mésomères

Comme pour l'acide, on en tire des conclusions sur la spectro IR.

#### \* Spectroscopie

IR, le nombre d'onde diminue quand le caractère donneur de Z augmente

Mais Z mésomère donneur, inductif attracteur.

#### \* Réactivité

Electrophilie et nucléofuge comparées entre elles et celles de l'acide.

Cas du nitrile : liaison courte et très énergétique, électrons Pi peu polarisables (à cause de la grande électronégativité du C digonal et de N), les nitriles sont peu réactifs vis-à-vis des additions nucléophiles et nécessitent des conditions dures (Tec&Doc)

**Transition :** *On a vu des réducteurs nucléophiles, il en existe des électrophiles...*

## II. Synthèse des dérivés d'acide

### 1. Synthèses des esters

#### a. A partir d'un acide carboxylique

\* **Bilan** (Tec & Doc ou tout en un, celui où il y a K=4)

#### \* Mécanisme

Etude isotopique du mécanisme (Tec & Doc)

On a vu le caractère électrophile des acides, on va s'en servir ici. L'addition fait perdre la stabilisation par délocalisation qui est récupérée par l'élimination qui suit.

Toutes les étapes sont réversibles, l'étape cinétiquement déterminante étant l'addition nucléophile qui

fait perdre délocalisation. ([Tec & Doc](#))

### \* Discussion

La réaction étant généralement infiniment lente, elle est le plus souvent réalisée à chaud et en présence d'un catalyseur, généralement un acide minéral fort. Son étude expérimentale a été réalisée par Berthelot et Péan de Saint Gilles ; rappelons les résultats de cette étude (1862-1863 [tout en un](#), cette étude a permis à Guldberg et Waage de proposer en 1864, la loi d'action de masse des équilibres chimiques):

- la réaction étant quasi-athermique, le rendement thermodynamique est indépendant de la température. En revanche, une élévation de température permet d'atteindre plus rapidement l'état d'équilibre.
- Le rendement dépend de la classe de l'alcool. A partir d'un mélange équimolaire d'acide et d'alcool, il est de 66% pour un alcool primaire, de 60% pour un alcool secondaire et d'environ 6% pour un alcool tertiaire.
- Le rendement dépend très peu de la nature de l'acide carboxylique.

Pratiquement, il est possible d'améliorer le rendement de la réaction en empêchant l'hydrolyse ; il suffit, pour cela, d'éliminer l'un des produits de la réaction.

- distiller l'ester au fur et à mesure de sa formation lorsque c'est le constituant le plus volatil
- éliminer l'eau en réalisant un entraînement à la vapeur par ajout au système réactionnel d'un solvant relativement volatil et formant avec l'eau un hétéroazéotrope.
- réactif en excès

### \* Exemple

Principe du Dean-Stark ([Tec & Doc](#) ou [HP dans la partie al/one](#))

Exemple avec distillation azéotropique eau-benzène [Carey T2 p. 152](#)

Exemple industriel [ICO 697](#)

**Transition :** *Mode de synthèse le plus couramment employé, mais on peut aussi envisager...*

## [b. A partir d'un halogénure d'acyle](#)

### \* Bilan d'obtention du chlorure d'acyle (HP)

#### \* Bilans

Les réactions sont totales et relativement rapides, aucune catalyse n'est en général nécessaire

#### \* Mécanismes

#### \* Discussion

Avec un chlorure d'acyle, on ajoute de la pyridine ou une amine tertiaire pour piéger HCl.

#### \* Exemple

[JD](#)

**Transition :** *Industriellement, les chlorures d'acyles ne sont pas utilisés (trop réactifs), les anhydrides d'acide peuvent être utilisés en chimie fine.*

### c. A partir d'un anhydride

**\* Bilans**

Les réactions sont totales et relativement rapides, aucune catalyse n'est en général nécessaire ;

**\* Mécanismes**

**\* Discussion**

Les chlorures d'acyles sont plus réactifs que les anhydrides d'acides. On obtient un acide carboxylique à la fin, mais dangereux que HCl !

**\* Exemple**

Carey T2 p. 152 : anhydride + méthanol, pas besoin d'extraire l'eau.

**Transition :** *On a vu comment l'addition nucléophile d'un alcool sur acide ou dérivé peut mener à l'ester, on peut également faire additionner d'autres nucléophiles, comme les amines !*

## 2. Synthèse des amides

### a. A partir d'un halogénure d'acyle

**\* Bilan**

**\* Mécanisme**

Mécanisme avec amine primaire ou secondaire. Mécanisme montre l'importance du proton sur l'azote. Les amines tertiaires ne peuvent donc être acylées.

**\* Discussion**

Conditions expérimentales : refroidir le mélange réactionnel car chlorure d'acyle très réactif. Rapide, rendement > 95% (Tec & Doc). De l'acide est formé (HCl), donc soit deux fois plus d'amines, soit une base qui piège (différence avec la formation d'ester où on forme un alcool).

**\* Exemples**

Carey T2 p. 154 avec chlorure

### b. A partir d'un anhydride

**\* Bilan**

**\* Mécanisme**

Mécanisme avec amine primaire ou secondaire. Mécanisme montre l'importance du proton sur l'azote. Les amines tertiaires ne peuvent donc être acylées.

**\* Discussion**

Conditions expérimentales : refroidir le mélange réactionnel car anhydride très réactif. Rapide, rendement > 95% (Tec & Doc). De l'acide est formé (acide carboxylique), donc soit deux fois plus

d'amines, soit une base qui piège (différence avec la formation d'ester où on forme un alcool).

**\* Exemples**

Carey T2 p. 154 avec anhydride

**\* Liaison peptidique**

Les peptides sont des assemblages d'acides aminés (définition) et ces acides aminés sont liés entre eux par une liaison amide, appelée alors liaison peptidique. Exemple simple.

**Transition :** *Nous avons vu comment faire des dérivés d'acide, pourquoi ? par exemple, amide peut être un moyen de protéger amine car en effet, se déprotège facilement par hydrolyse.*

### III. Quelques réactivité des esters

#### 1. Hydrolyse

Par hydrolyse, tous les dérivés d'acides carboxyliques redonnent l'acide carboxylique.

##### a. Saponification des esters

**\* Bilan**

**\* Mécanisme**

L'ion hydroxyde n'est pas un catalyseur. La réaction acido-basique de la dernière étape déplace toutes les étapes précédentes.

**\* Applications**

Utilisé dans l'industrie pour préparer des savons à partir de triglycérides (ou ester de glycérol avec des acides gras)

Savon = mélange de carboxylates de K ou Na. Partie hydrophobe dissout les graisses, partie hydrophile fixe les espèces minérales ioniques et permet dissolution dans l'eau.

En industrie : éthanoate d'éthyle, d'isopropyle, de butyle utilisés comme solvant (encre, laques, huiles, graisses) ou comme intermédiaires de synthèse (parfums, produits pharmaceutiques) (Tec & Doc)

Esterification peut donc aussi servir de protection car facile à éliminer.

**Transition :** *On a vu que l'addition d'un côté préférentiellement, mais peut attaquer d'un côté ou de l'autre de la double liaison et si une face plus encombrée que l'autre...*

##### b. Hydrolyse des amides

**\* Bilan**

En milieu acide et basique.

**\* Discussion**

L'ion hydroxyde ou oxonium ne sont pas des catalyseurs.

**\* Discussion**

ICO 693 : hydrolyse de  $\text{HCONH}_2$ , dernière étape de la synthèse de l'acide formique.

## b. Hydrolyse des nitriles

### \* Bilan

En milieu acide et basique.  
Hydratation puis hydrolyse de l'amide en chauffant fort.

### \* Discussion

Nitrile : Nitrile peu réactif, il faut chauffer ! et hydroxyde et oxonium catalyseurs !  
Amides : L'ion hydroxyde ou oxonium ne sont pas des catalyseurs.

### \* Discussion

Nitrile : hydrolyse de l'hexanedinitrile en acide adipique, monomère du nylon

**Transition :** *On a vu que addition d'un côté préférentiellement, mais peut attaquer d'un côté ou de l'autre de la double liaison et si une face plus encombré que l'autre...*

## 2. Réduction par LiAlH<sub>4</sub>

### \* Bilan

Réduction des esters en alcool primaire

### \* Mécanisme ? pas dit mais pas interdit

Juste dire, peut-être : comme NaBH<sub>4</sub>, hydrure s'additionne sur le carbone électrophile.

### \* Discussion

LiAlH<sub>4</sub>, plus fort que NaBH<sub>4</sub>, peut attaquer les al, one et tous les dérivés d'acides (ce que ne peut pas NaBH<sub>4</sub>)

### \* Exemple

ICO p. 708 composé ressemblant au cholestérol

Remarque : la saponification donne de très mauvais rendement car ester allylique et donc peut donner le diène !

**Transition :** *Nous avons vu comment synthétiser des organoboranes, voyons comment ils réagissent. En effet, l'hydroboration n'est en fait qu'un début...*

## IV. Synthèse malonique

### \* Bilan

Principe : obtention d'un acide à partir de l'acide malonique et d'un dérivé halogéné. Cinq étapes.

### \* Mécanisme : comme il y a beaucoup d'étapes, le faire sur un exemple simple et concret

Obtention du malonate d'éthyle

Déprotonation (pK<sub>a</sub> = 13) dans l'énolate de sodium pour éviter saponification.

Alkylation

Hydrolyse KOH ou NaOH.

Décarboxylation en milieu acide en chauffant.

### \* Discussion

Dialkylation parasite possible, due à un équilibre acido-basique pendant la première alkylation (carbanion plus basique mais moins nucléophile)

On passe par l'ester de l'acide malonique car après on additionne base qui pourrait déprotonner l'acide !

### \* Exemple récapitulatif : [HP p. 687, exercice 25](#)

Partir du composé 5 : acide malonique avec amine déjà fixée

5 -> malonate d'éthyle -> désactivation de l'amine par formation d'un amide (amine sur chlorure d'acyle) pour éviter qu'elle réagisse avec le dérivé bromé à la prochaine étape -> alkylation -> ozonolyse (déjà vu en PCSI) -> saponification -> hydrolyse acide de l'amide -> décarboxylation. Et on obtient l'acide aspartique, un acide aminé.

## Conclusion

Ouverture sur le cours sur les polymères (prochain cours d'orga dans le programme)

Le polyester de l'acide lactique s'hydrolyse facilement en milieu basique, il est de ce fait utilisé comme fil de suture biodégradable.

Polymérisation du nylon ([ICO](#))

# LO 06

## Amines aliphatiques

**Niveau** : L2

**Prérequis** : acide/base

Nucléophilie/électrophilie

Réactivité des composés carbonylés, dérivés d'acide, alcools

Notion de groupement protecteur

Notion d'IR/RMN

**Biblio** : ICO, Clayden, Kurti, OCP 38, Carey T2, JCE 1985, IUPAC, Vollhardt

**Plan** :

### **I. Les amines aliphatiques**

1. **Définition et structure**
2. **Propriétés physiques**
3. **Propriétés chimiques**

### **II. Réactivité des amines aliphatiques**

1. **Avec les halogénures d'alkyle**
2. **Avec les dérivés d'acide**
3. **Avec les aldéhydes et cétones**
4. **Oxydation**

### **III. Différentes voies d'accès aux amines aliphatiques**

1. **Par alkylation**
2. **Par réduction**
3. **Par transposition**

## **Introduction : Vollhardt p. 923**

L'atmosphère terrestre est composée d'environ un cinquième de O<sub>2</sub> et 4/5 de N<sub>2</sub>. Nous sommes conscients de l'importance de O<sub>2</sub> (respiration, nature l'incorpore (eau, alcool,...)) mais N<sub>2</sub> est inerte ! Toutefois sous sa forme réduite NH<sub>3</sub>, et sous forme de ses dérivés organiques que sont les amines, l'azote joue un rôle tout aussi actif dans la nature que l'oxygène. De fait, les amines et autres composés azotés constituent une des classes les plus abondantes de molécules organiques.

On les retrouve par exemple, dans les aa, peptides, protéines, neurotransmetteurs.

Médecine décongestionnants, anesthésiques, sédatifs et analeptiques.

Notons la présence d'un doublet non liant (nucléophile, basique). Réactivité proche des alcools mais tout de même quelques différences.

Nous allons nous intéresser aux réactivités ainsi qu'à l'obtention de ces dérivés.

Exemples : [Vollhardt p. 926](#) : plein de médoc qu'on peut synthétiser. Comment ?

C'est ce qu'on va voir en étudiant les amines aliphatiques, leur réactivité et leur synthèse.

Utilisation industrielle dans la production du nylon (fibre textile) et de la lidocaïne ([JCE 1985, p. 93](#)) (médoc) (fil rouge ?)

## **I. Les amines aliphatiques**

### **1. Définition et structure**

#### **\* Définition**

**Amine** : composé formellement dérivé de l'ammoniac par remplacement d'un, deux ou trois atomes d'hydrogène par des groupes hydrocarbyles et, par suite, de structures générales RNH<sub>2</sub> (amines primaires), R<sub>2</sub>NH (amines secondaires), R<sub>3</sub>N (amines tertiaires) ([IUPAC](#))

**Remarque** : attention les dénominations primaires, secondaires, tertiaires n'ont pas la même signification pour les amines que pour les alcools

Ici on ne s'intéressa qu'aux amines aliphatiques, c'est-à-dire une amine dont le doublet ne participe pas à l'aromaticité éventuelle de la molécule

**Composé aliphatique** : composé carboné, acyclique ou cyclique, saturé ou insaturé, à l'exclusion des composés aromatiques ([IUPAC](#))

**Composé aromatique** : énergie avec délocalisation < énergie sans délocalisation. Détermination par RMN ([IUPAC](#))

#### **\* Nomenclature**

Plusieurs, on en choisira une, l'ancienne de l'IUPAC, la plus utilisée : Groupement R (élision du e final) – amine ([ICO p. 455](#))

#### **\* Structure [Vollhardt p. 929](#)**

AEX<sub>3</sub>: pyramidale

Cet arrangement n'est toutefois par rigide en raison d'un processus d'isomérisation rapide causé par une inversion (barrière 21 à 29 kJ/mol, >1000 inversions/s ([OCP p. 14](#))). Donc pas de chiralité à température ambiante sauf si inversion bloquée [OCP p. 14](#) : la base de Tröger a été la première amine chirale à avoir été résolue ne comportant pas de carbone chiral et la quinuclidine.

L'azote n'est en outre pas aussi électronégatif que l'oxygène, de sorte que si les amines forment bel et bien des liaisons hydrogènes, celles-ci sont plus faibles que celles dues à des alcools.

**Transition :** *Ces liaisons hydrogène jouent de manière très importante sur les propriétés physiques...*

## 2. Propriétés physiques

Première propriété physique, leur état physique ! Nécessaire pour savoir comment les manipuler.

### \* **Point d'ébullition** [ICO p. 457](#)

Par conséquent, les points d'ébullition des amines primaires et secondaires sont relativement plus bas que ceux des alcools mais plus élevés que ceux des alcanes de masse molaire comparable (LH > VdW). Les amines tertiaires dépourvues d'hydrogène sur l'azote, sont beaucoup plus volatiles que les amines primaires ou secondaires de même masse moléculaire.

#T : [Tableau de valeurs Vollhardt p. 929](#) [ICO p. 457](#)

Ainsi, à l'exception des méthylamines et de la monoéthylamine, toutes les amines sont liquides ou solides à température et pression ordinaires. Pour les utiliser, il faut les dissoudre dans un solvant...

### \* **Solubilité** [Vollhardt p. 929](#) ou [ICO p. 457](#)

De même, l'hydrosolubilité est inférieure à celles des alcools et supérieure à celle des alcanes de masse molaire comparable. Si le nombre de carbones est supérieur à 6, hydrosolubilité chute, au-delà les amines sont pratiquement insolubles.

Les amines sont généralement solubles dans les solvants organiques.

#T : [Tableau de valeurs Vollhardt p. 929](#) [ICO p. 457](#)

Une fois dans solvant, et réaction, il faut pouvoir les caractériser, ont-elle réagit ? a-t-on réussi à en former ?

### \* **Spectroscopie :** [ICO p. 458](#)

**UV :**

inadapté à l'étude en routine des amines aliphatiques

**IR :**

-> Vibration d'élongation C-N : 1220-1020 cm<sup>-1</sup> ; peu intense et peu caractéristique.

-> Vibration d'élongation N-H entre 3250 cm<sup>-1</sup> et 3500 cm<sup>-1</sup> ; intense et large

Amine primaire : deux pics car vibration d'élongation symétrique et antisymétrique

Amine secondaire : un pic car une seule vibration d'élongation possible.

-> Vibration de déformation H-N-H (cisaillement) vers 1580-1650 cm<sup>-1</sup> ; moyennement intense et assez large

#T : [Spectre IR Vollhardt p. 930](#)

**RMN :** [Vollhardt et ICO](#)

-> Les hydrogènes des amines résonnent en donnant des pics parfois élargis tout comme le signal OH. (0,6 -5,0 ppm). Leur déplacement chimique dépend principalement de la vitesse de l'échange des protons avec l'eau présente dans le solvant et de l'importance des liaisons hydrogène.

-> L'azote des amines déblindé un peu moins les hydrogènes en alpha ou en bêta que l'oxygène des alcools. Il en va de même pour les carbones qui lui sont liés.

*Sauf conditions très particulières, le couplage  $J(NH)$ , n'est jamais observé, par suite d'une très rapide relaxation due au moment quadripolaire électrique de l'azote 14. Généralement, c'est un simple élargissement de raie qui est observé.*

-> La résonance de l'azote 15 est utilisé dans l'étude des protéines.

**#T** : [Spectre RMN Vollhardt p. 930](#)

**Transition :** *Nous avons vu les propriétés nécessaires à leurs mise en solution et à leur caractérisation, nécessaire pour suivre une réaction, mais comment vont-elles réagir ?*

### 3. Propriétés chimiques ICO

#### \* Acidité, basicité et nucléophilie

Doublet libre sur l'azote. Les amines tertiaires ressemblent aux éthers et les primaires et secondaires aux alcools !

L'azote étant moins électronégatif que l'oxygène, ses électrons non liants sont situés dans une orbitale d'énergie plus élevée. Son doublet est plus « disponible ». Les amines sont donc plus basiques que les alcools ou les éthers. Comparaisons amine/alcool dans [ICO p. 467](#)

La liaison N-H étant moins polarisée que la liaison O-H, elles sont beaucoup moins acides que les alcools. Comparaisons amine/alcool dans [ICO p. 467](#). Les amines aliphatiques sont moins acides que le dihydrogène avec des pKa de l'ordre de 38 à 42 contre 35. Les amidures sont donc des bases très fortes, capables de déprotoner de nombreux acides organiques dont en particulier les cétones. Il faut utiliser des organométalliques pour les former. Synthèse de la LDA ([ICO p. 476](#))

#T : Echelle de nucléophilie et de basicité OCP 38 p. 10

En conséquence, la plupart des propriétés des amines découlent de leur basicité ou de leur nucléophilie.

*Application à l'extraction Vollhardt p. 935*

#### \* Relation structure/propriétés

#T : tableau comparatif dans l'[ICO p. 468](#)

Amines aliphatique plus basiques que l'ammoniac, ce que l'on peut justifier par l'effet donneur des chaînes alkyles relativement aux hydrogènes.

Amines tertiaires < amines secondaires < amines primaires : encombrement stérique qui rend moins efficace la stabilisation de l'ammonium par **solvatation** (idem que pour alcools). Remarque avec la quinuclidine, amine tertiaire en conformation bloquée avec doublet très dégagé, pointé vers l'extérieur.

Il est très difficile de prévoir l'influence des substituants car les influences stériques et électroniques sont antagonistes. **Souvent**, nucléophilie : secondaire > primaire > tertiaire à cause des effets inducteurs donneurs et stériques antagonistes ([OCP](#)). Accroissement de l'encombrement stérique de l'atome d'azote réduit sa nucléophilie beaucoup plus précocement que sa basicité.

Exemples avec la pyridine : DMP est 40 fois plus forte que la pyridine et s'alkyle 19 fois moins vite que la pyridine. Cette rapide chute de nucléophilie des amines encombrées est mise à profit dans leur emploi en tant que bases « non nucléophiles »

(piège à protons [ICO p.475](#) ; formation d'énolate [ICO p. 476](#))

**Transition :** On vient de voir une de leur réactivité, leur acidité, très utilisé en chimie organique, maintenant on va plus s'intéresser à leur caractère nucléophile et les différents réactifs avec lesquelles elles peuvent réagir.

## II. Réactivité des amines aliphatiques

### 1. Réactions avec les halogénures d'alkyle

#### \* Alkylation d'Hofmann (ICO p. 479, OCP)

Les trois classes d'amines aliphatiques réagissent avec les dérivés halogénés.

En général, la réaction ne s'arrête pas à une première alkylation étant donné la faible différence de basicité au sens de Lewis et de Brönstedt entre amines primaires, secondaires et tertiaires. De plus, les alkylations sont irréversibles et il y a équilibre entre le produit protonné et l'amine neutre de départ. Même avec une quantité réduite d'agent alkylant, ces équilibres s'établissent assez rapidement pour obtenir un mélange de produits.

On va jusqu'au sel d'ammonium sauf pour les gros groupements alkyl (>méthyl) où l'on peut stopper facilement avant la quaternisation qui devient très lente.

*Il est possible de distiller l'amine primaire pour la séparer des produits en mettant l'agent alkylant en défaut. Exemple ICO p. 480*

Ces polyalkylations peuvent apparaître problématiques mais en fait, elles peuvent avoir leur utilité.

#### \* Application des sels d'ammonium (OCP p. 14)

- Neurotransmetteur acétylcholine.

- *Résolution d'un mélange racémique d'ammoniums. On ajoute un acide carboxylique énantiomériquement pur puis on forme des sels diastéréoisomères et on peut les séparer par recristallisation, filtration, ... C'était la méthode la plus utilisée avant l'ère moderne de la synthèse asymétrique.*

- Catalyse par transfert de phase

#### \* Elimination d'Hofmann

- Elimination d'Hofmann : en présence de base forte, l'ammonium n'est pas stable et E1cb. D'après la règle d'Hofmann, on forme l'alcène le moins substitué ICO p. 362

- Exemple concret : alkylation suivie d'élimination Kurti p. 207

**Transition :** *les amines peuvent s'additionner sur toute sorte de nucléophile, notamment, les groupements carbonyles*

### 2. Réactions avec les dérivés d'acide

#### \* Formation d'amide (OCP)

Mécanisme général avec acide, ester, chlorure d'acyle, anhydride.

#### \* Liaison peptidique

Liaison que l'on retrouve dans les peptides. Pour synthétiser des peptides, très compliqués, il faut protéger les différents groupes.

Application à la synthèse de l'aspartame (Asp-Phe) Clayden p. 654, ICO p. 683

#### \* Application industrielle

**Application à la synthèse du nylon.** Acide + amine Vollhardt p. 948

chlorure d'acyle + amine. ICO p. 681 :

**Transition :** *autre groupe carbonyle...*

### 3. Réactions avec les aldéhydes et cétones

(OCP, Carey p. 30, Clayden p. 349)

#### \* **Attaques d'amines primaires -> Imines**

Les imines ou bases de Schiff sont les analogues azotées des cétones et aldéhydes. Préparées à partir d'amine primaire.

Etude cinétique (Clayden p. 349) pH optimal (catalyse acide nécessaire mais il faut garder nucléophilie de l'amine !)

#### **Intérêt :**

- Synthèse de l'alanine dans le corps ! Clayden p. 355

- Application à la synthèse de la lidocaïne

#### \* **Enamines**

Lorsqu'on chauffe des amines secondaires avec des cétones ou des aldéhydes en présence d'un catalyseur acide, une réaction de condensation apparentée se produit et peut être menée à son terme par élimination d'eau. Cela est réalisé par distillation azéotropique ou par utilisation de tamis moléculaire. Le produit de la condensation est une énamine.

Exemple et mécanisme dans Clayden p. 353

*Il existe d'autres méthodes de préparation des énamines à partir des cétones, qui utilisent des réactifs fortement déshydratants pour mener la réaction à son terme. Par exemple, le mélange de composés carbonylés et d'amines secondaires suivi de l'addition de tétrachlorure de titane donne rapidement des énamines.*

La formation d'énamine est souvent sous contrôle thermo, on forme l'énamine la moins substitué par gêne stérique. Exemple dans Carey.

#### **Intérêt :**

ICO p. 566 : était utilisé comme l'équivalent d'énolate/énol mais compétition entre gêne stérique et Zaitsev, d'où mélange de produit, pas top.

**Transition :** *On a vu que des additions créant des liaisons C-N, mais l'azote peut aussi former des liaison N-O et ainsi s'oxyder...*

### 4. Oxydation (seulement s'il y a le temps)

ICO p. 489

Formation d'un oxydant doux (par action avec un peracide,...)

#### **Intérêt**

- *Elimination de Cope stéréosélective (mais désuète maintenant...)*

*Exemples : Kurti p. 97, pour former soit des alcènes, soit des hydroxylamines*

- NMO commercial, usage le plus important comme oxydant stoechiométrique dans les dihydroxylations d'alcènes en présence de quantités catalytiques de tétraoxyde d'osmium. Réoxyde l'osmium pour le rendre catalytique. (Bruckner p. 502)

Exemple ICO p. 490

Exemple avec le peruthenate d'ammonium Kurti p. 263

**Transition :** *On va la réactivité des amines basées sur leur nucléophilie, très importante. Industrielle, synthèse du nylon ! mais comment arriver à produire l'amine précurseur ?? Ou dans le cas de la lidocaïne, on a l'imine et après, comment faire pour avoir l'amine finale ?*

### III. Différentes voies d'obtention des amines aliphatiques

#### 1. Par réaction d'alkylation

Pour éviter les problèmes de polyalkylation d'Hofmann.

##### \* Synthèse de Gabriel (ICO, OCP p. 26)

L'atome d'azote des imides n'est pas nucléophile. Le phthalimide est même un acide plus fort que le phénol ( $pK_a = 8,3$ ), mais sa base conjuguée est suffisamment réactive pour substituer les iodures et bromures primaires ou secondaires.

Une fois que l'azote a agit en tant que nucléophile, il ne réagit plus car le doublet restant est délocalisé et il ne peut plus réagir.

Le produit, un N-alkylphthalimide, peut être hydrolysé, traité par l'hydrazine ou divers autres réactifs pour libérer une amine primaire. Cette méthode de synthèse des amines primaires, dite de Gabriel, du nom de son inventeur, est ancienne (1887) et ne conserve son utilité que pour des amines peu élaborées. La réaction de Mitsunobu, qui conduit aux amines primaires à partir des alcools lui est désormais préférée.

Exemple avec rétention de configuration : Kurti p. 183

##### *Variante avec Mitsunobu (ICO p. 408)*

*Produit primaire de la réaction est un phthalimide N-alkylé. Ce dernier est identique à l'intermédiaire rencontré dans la synthèse des amines primaires par la méthode de Gabriel ; traité par l'hydrazine, il libère une amine primaire de configuration inverse de celle du substrat (le taux de conversion est de 100%)*

Il existe d'autres composés azotés qui sont de très bons nucléophiles :

##### \* Par substitution par N<sub>3</sub>- puis réduction

Vollhardt p. 938 : exemple avec rendement

Il est également possible d'effectuer une homologation en ajoutant un azote et un carbone !

##### \* *Par substitution par CN puis réduction peut être mentionné dans la partie suivante si pas le temps.*

Vollhardt p. 938 : exemple avec rendement

On peut partir de CN mais on peut aussi créer cet électrophile en faisant un iminium !

##### \* Réaction de Mannich

Vollhardt p. 945 avec application (rendement) à la synthèse d'un produit naturel

Application à la synthèse de la lidocaïne

**Transition :** On a vu principalement la formation d'amine primaire, facile mais des amines secondaires dissymétriques ??? Pas facile avec alkylation. Dans la dernière réaction, on a utilisé des iminiums pour s'y additionner, on peut aussi réduire des imines.

## 2. Par réaction de réduction

### \* **Amination réductrice** (OCP, Vollhardt p. 940)

Exemple dans l'OCP : amination secondaire, monoalkylation d'une amine primaire, difficile à faire selon les alkylations classiques.

Il existe des procédures one-pot où on forme l'imine à partir de la cétone et où elle est réduite par le cyanoborohydrure qui n'est pas assez réactif pour toucher la cétone.

Les conditions sont relativement acide (pH = 2-3), de sorte que la double liaison de l'imine est efficacement activée (protonation de l'azote), ce qui facilite l'attaque du carbone par l'hydrure. La stabilité relative du borohydrure modifié à un pH aussi bas (auquel NaBH<sub>4</sub> s'hydrolyse) est due à la présence du groupe cyano (électroattracteur) qui rend les hydrogènes moins basiques. En pratique, on laisse l'équilibre s'instaurer.

Exemple dans [Vollhardt](#) : amination primaire, secondaire provenant d'aldéhyde, cétone. Avec rendement.

Exemple dans le [Clayden p. 356](#): synthèse de la toxine d'araignée

### \* **Réduction d'une amide**

Exemple dans l'OCP : réduction d'une liaison amide par des agents puissants (bien vérifier la compatibilité du reste de la molécule)

On peut synthétiser la toxine d'araignée mais on peut également synthétiser d'autres intermédiaires de réactions très importants pour l'industrie par réduction également :

### \* **Réduction d'un nitrile**

[ICO p. 704](#) : Méthode brevetée par Rodia de préparation de l'hexaméthylènediamine à partir de l'adiponitrile. **Application très majoritaire nylon 6,6.** [Vollhardt](#) : nylon 6,6 à partir de l'adiponitrile réduit en amine

Il est nécessaire parfois de pouvoir effectuer des réductions douces pour protéger les autres fonctions :

### \* **Réaction de Staudinger**

Mécanisme [Kurti](#)

Exemple concret : réduction douce d'un azide pour la synthèse d'un antiviral [Kurti p. 429](#)

**Transition :** Une autre façon de créer des amines secondaires est d'utiliser un tout autre type de réaction plus élégante...

## 3. Par réaction de transposition (seulement s'il y a le temps)

### \* **Réarrangement d'Hofmann, Curtius, Wolff...**

Mécanisme : [Clayden p. 1073](#)

Exemple concret : Réarrangement de Curtius [Kurti p. 117](#)

Réarrangement de Lossen [Kurti p. 267](#)

### \* **Transposition de Beckman** : [Clayden 977](#)

Et décarboxylation pour avoir amine : [Kurti p. 51](#)

**Conclusion :**

Ouverture sur les amines aromatiques

## LO 07

# Amines aromatiques

**Niveau** : L2

**Prérequis** : amine aliphatique  
Réactivité des composés aromatiques

**Biblio** : ICO, TD PC, Vollhardt, Silverstein, Arzallier 2, HP chimie organique PC, Clayden, Chimie des couleurs et des odeurs, Pouchert, IR livre TP, HP PCSI 2, Fuxa

**Plan** :

### **I. Propriétés des amines aromatiques**

1. **Propriétés spectroscopiques**
2. **Propriétés chimiques**
3. **Synthèse**

### **II. Réactivité des amines aromatiques**

1. **Au niveau de l'azote**
2. **Au niveau du cycle**

### **III. Réactions passant par un ion diazonium**

1. **Formation de l'ion diazonium**
2. **Substitution nucléophile aromatique**
3. **Substitution électrophile aromatique**

## Introduction :

Les amines aliphatiques ont été vues. Amines aliphatiques, c'est-à-dire une amine dont le doublet ne participe pas à l'aromaticité éventuelle de la molécule. Ici on va s'intéresser aux amines aromatiques, c'est-à-dire dont le doublet participe à l'aromaticité éventuelle de la molécule.

Exemples : aniline, procaïne, chloroquine [ICO 460](#)

Comme pour alcools/phénols, nous allons comparer amines aliphatiques/aromatiques.

Tout d'abord, voyons leurs propriétés, et tout de suite, comment les différencier expérimentalement des aliphatiques.

**Remarque : pas de pyrrole !**

## I. Propriétés des amines aromatiques

### 1. Propriétés spectroscopiques

[ICO p. 458](#)

#### **\* IR :**

-> Vibration d'élongation N-H entre 3250 cm<sup>-1</sup> et 3500 cm<sup>-1</sup> ; intense et large

Amine primaire : deux pics car vibration d'élongation symétrique et antisymétrique

Amine secondaire : un pic car une seule vibration d'élongation possible.

-> Vibration de déformation H-N-H (cisaillement) vers 1580-1650 cm<sup>-1</sup> ; moyennement intense et assez large

-> Vibration d'élongation C=C : 1500-1600 cm<sup>-1</sup>

-> Vibration d'élongation C-N : 1220-1020 cm<sup>-1</sup> pour aliphatique

1250-1360 cm<sup>-1</sup> bien caractéristique des aromatiques

#T : [Spectre IR Vollhardt 930](#), [IR TP !!](#), [HP PCSI 2 137](#)

#### **\* UV-visible**

Aliphatique : rien de spé

Aromatique : absorption des aromatiques  $\pi \rightarrow \pi^*$ , groupe NH<sub>2</sub> auxochrome.

Comparaison benzène/aniline : 204-256 à 230-280. [Silverstein 307](#)

[Chimie des couleurs et des odeurs 127](#)

#### **\* RMN : Vollhardt et ICO**

-> Les hydrogènes des amines résonnent en donnant des pics parfois élargis tout comme le signal OH. (0,6 -5,0 ppm). Leur déplacement chimique dépend principalement de la vitesse de l'échange des protons avec l'eau présente dans le solvant et de l'importance des liaisons hydrogène.

-> L'azote des amines déblindé un peu moins les hydrogènes en alpha ou en bêta que l'oxygène des alcools. Il en va de même pour les carbones qui lui sont liés.

*Sauf conditions très particulières, le couplage  $J(NH)$ , n'est jamais observé, par suite d'une très rapide relaxation due au moment quadripolaire électrique de l'azote 14. Généralement, c'est un simple élargissement de raie qui est observé.*

-> La résonance de l'azote 15 est utilisée dans l'étude des protéines.

#T : [Spectre RMN Vollhardt p. 930](#), [Pouchert](#)

**Transition :** Nous avons vu les propriétés nécessaires à leurs mise en solution et à leur

*caractérisation, nécessaire pour suivre une réaction, mais comment vont-elles réagir ?*

## 2. Propriétés chimiques

### a. Acidité et basicité ICO 468

#### \* **Couple ammonium/amine**

Les amines aromatiques sont moins basiques que aliphatiques (phenylammonium/cyclohexylammonium) ce que des différences de solvation de ces ions, liées au plus gros volume du phényle n'expliquent pas en totalité (comparaison phase gaz/phase aqueuse [Arzallier 479](#), mais joue pour ammoniac/aniline !)

Le phényle dont l'électronégativité de groupe est plus élevée que celle du cyclohexyle (2,49 vs 2,3) exerce un effet stabilisateur sur l'ammonium correspondant. Effet -I du cycle. Cela explique de même l'écart de 9 unités de pKa entre le phénylammonium et le triphénylammonium (qu'une unité entre amine primaire et tertiaire !).

Mésomérie stabilise fortement la forme protonée (88 kJ/mol pour le pyrrole qui n'est pas basique). Effet -M. Profil énergétique [Arzallier 478](#)

Ces deux effets contribuent à diminuer la densité électronique sur l'azote.

#### \* **Couple amine/amidure**

Amidure plus aromatique que amine car formes mésomères comportent la même charge. Donc amine aromatique plus acide que amine aliphatique. Exemple pyrrol/aniline  
Profil énergétique [Arzallier 478](#)

### b. Nucléophilie

Le même type de raisonnement : densité électronique sur l'azote est plus faible, donc moins nucléophile que aliphatique.

## 3. Synthèse TD 415

#### \* **Synthèse historique**

Encore utilisée au labo

Nitration du benzène, puis réduction du groupe nitro par du fer.

#### \* **Synthèse industrielle**

Nitration du benzène, puis hydrogénation sur nickel

*(Autre synthèse plus compliquée dans l'ICO 479)*

**Transition :** *On a vu qu'on trouvait des points communs aux aromatiques et aliphatiques. Cependant, aromatique, le cycle joue aussi !!*

## II. Réactivité des amines aromatiques

### 1. Réactivité au niveau de l'azote

#### a. Substitution nucléophile

Exemple simple de SN [ICO 481](#) (et c'est pas de l'aniline...)

On retrouve l'alkylation d'Hoffman. [HP 223](#)

Exemple [ICO 475](#) avec amine aliphatique comme piège à protons !

Problème de polyalkylation qui peut être limité par un excès d'amine ; mais cette méthode est peu intéressante lorsque l'amine de départ est un produit coûteux.

#### b. Addition nucléophile

Comme pour aliphatique.

##### \* Applications

Synthèse du Kevlar [ICO 461](#)

##### \* Mécanisme

##### \* Utilité

Sur le même principe, synthèse des polyuréthanes représente 80% de la consommation mondiale. [ICO 487](#) Formation de mousses (polyuréthane produit à plus de 3Mt/an) [ICO 462](#)

**Transition :** *quelle réactivité amenée par le cycle ?*

### 2. Réactions au niveau du cycle [Clayden 558](#)

#### a. S<sub>E</sub>Ar

Cette fois, on retrouve des réactions vues pour les systèmes aromatiques : S<sub>E</sub>Ar

Influence de NH<sub>2</sub> : effet +M, -I faible. Règles de Holleman : NH<sub>2</sub> activant et p/o orienteur

##### \* Grande réactivité !

Comme l'azote est moins électronégatif que l'oxygène, son doublet libre a une énergie plus élevée et il est plus disponible pour une interaction avec le système π que celui de l'oxygène.

Comparaison avec le phénol, l'anisol, le benzène.

##### \* Trop grande réactivité !

NH<sub>2</sub> tribromation : trop réactif !

Solution : on protège l'amine sous une forme amide, ainsi le doublet de l'azote est moins disponible, moins activant. De plus, on augmente ainsi la sélectivité en para.

*Le pyrrole se polymérise ! [Clayden 1158](#) Il faut le distiller, on l'utilise ensuite pour synthétiser la porphyrine (qui n'est pas aromatique car délocalisation se fait sur le tour extérieur) ([Fuxa](#))*



## b. Addition nucléophile

Exemple de la DMAP : le groupe NH<sub>2</sub> renforce la nucléophilie de la pyridine (Clayden 1153)

Exemple dans la synthèse du formiate de citronellyle (parfumerie) ICO 701

**Transition :** *Il a été vu sur les aromatiques qu'on pouvait envisager dans certains cas des S<sub>N</sub>Ar. Or NH<sub>2</sub> mauvais groupe partant. Possibilité de passage par un ion diazonium.*

## III. Réactions passant par un ion diazonium

### 1. Formation du diazonium HP 228

#### \* Bilan

Remarque : acide nitreux pas stable (se dismute, voir E°), on le prépare in situ

#### \* Mécanisme

#### \* Discussion

Pour les amines primaires aliphatiques, décomposition.

Pour les amines secondaires, on va jusqu'à la nitrosoamine (jaune)

Pour les amines tertiaires, aucune réaction visible.

Pour les amines primaires aromatiques, diazonium stabilisé par délocalisation!

**Transition :** *on a maintenant un bon groupe partant.*

### 2. Substitution nucléophile aromatique HP 228

Il existe une variété de réactions possibles.

#### \* Iodation avec KI Vollhardt 1004

I<sub>2</sub> réagit par un classique mécanisme d'halogénéation.

#### \* Réaction de Sandmeyer Vollhardt 1005

CN, Cl, Br. Intérêt de placer le groupe à un endroit choisi sur le cycle (orientation) et les nitriles peuvent être hydrolysés en acide carboxylique.

Il suffit ensuite de mettre H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> pour enlever diazonium Clayden 600 ; Vollhardt 1006

#### \* Réaction de Schieman HP 231

*Pour fluorer. Intérêt de remplacer CuF et F<sub>2</sub> trop exothermique.*

#### \* Synthèse des phénols

Avec eau et chauffage HP orga 232

**Transition :** *L'ion diazonium peut aussi intervenir en tant qu'électrophile dans des réactions de S<sub>E</sub>Ar - > couplage diazoïque.*

### 3. Substitution électrophile aromatique HP 228

Sur des cycles enrichis ; Copulation diazoïque. Conduit à des colorants azoïques.

#### \* **Bilan**

Exemple du jaune de beurre (colorant alimentaire, aujourd'hui suspecté d'être cancérigène) [Vollhardt 1007](#)

#### \* **Discussion** [Arzallier 497](#)

On peut signaler l'influence du pH sur ces couplages.

Si trop basique : benzendiazohydroxyde

Si trop acide : protonation de l'amine ou du phénol

pH de compromis.

### Conclusion

Résumé de la réactivité

## LO 08

# Composés carbonylés : acétalisation en milieu acide, additions d'organomagnésiens mixtes, réaction de Wittig et réduction par $\text{NaBH}_4$ .

Niveau : PC2

Prérequis :

- Chimie organique de PCSI
- Théorie de Hückel, dont approximation des orbitales frontières

Biblio : T&D, HP, ICO et manip, Vollhardt, JCE 2008 p. 1535, Clayden, (JCE 1996 p. 264, Carey II)

Plan :

**I. Réactivité du groupe carbonyle**

1. Structure et propriétés
2. Réactivité

**II. Interconversion de fonctions**

1. Obtention d'acétal par addition nucléophile ( $A_N$ ) d'alcool
2. Obtention d'alcool par  $A_N$  d'hydrure

**III. Allongement de chaînes carbonées**

1. Création de liaison C-C par  $A_N$  d'organomagnésiens mixtes
2. Création de double liaison C=C par  $A_N$  d'ylure de phosphore

## II. 6. Aldéhydes et cétones

Préparation par oxydation des alcools.

\*Additions nucléophiles :

- acétalisation en milieu acide (mécanisme) ;

- réduction par le tétrahydroborate de sodium ( $\text{NaBH}_4$ ),  
addition d'organomagnésiens mixtes ( $\text{RMgX}$ ).

Notion de tautomérie : équilibre cétone-énol et  
aldéhyde-énol.

Réaction en  $\alpha$  du groupe carbonyle : formation de l'ion  
énolate.

Généralisation : obtention d'un carbanion en  $\alpha$  d'un  
groupe  $\pi$ -attracteur.

\*Réactions de l'ion énolate :

-aldolisation (mécanisme) ;

-crotonisation (mécanisme en milieu acide,  $\text{E1}$  ou  
 $\text{E2}$  ; et en milieu basique,  $\text{E1cb}$ ).

C-alkylation (mécanisme).

Addition conjuguée sur les  $\alpha$ -énones : action des  
organolithiens, des organomagnésiens mixtes et des  
dialkylcuprates de lithium ( $\text{R}_2\text{CuLi}$ ).

Réaction de Wittig.

La réactivité électrophile du groupe carbonyle est  
présentée à l'aide de la théorie de Hückel dont les  
résultats sont donnés.

La notion de protection d'un groupe fonctionnel est  
abordée à propos de l'acétalisation.

Un schéma réactionnel simplifié est donné pour les  
réactions avec  $\text{NaBH}_4$  et  $\text{RMgX}$ .

L'utilisation des amidures est signalée.

On se limite à justifier la nucléophilie du carbone de  
l'énolate en donnant aux étudiants les orbitales frontières  
de ce dernier

La préparation des dérivés lithiés et toute justification de  
la régiosélectivité sont strictement hors programme.

Cette réaction est seulement présentée comme un outil de  
synthèse. La stéréochimie de la réaction est hors  
programme.

II. 7. Acides carboxyliques et dérivés

## Introduction :

#T1 : Introduction (ICO p. 545)

A l'état naturel : *furanéol*, *vanilline*, *camphre*

On les obtient également à partir d'oxydation d'alcools

Synthèse organique : *citral* -> *vitamine A*, *but-2-énal* -> *acide ascorbique*

A l'état naturel : *furanéol* (fraises, bananes), *vanilline* (arôme de vanille), le *camphre* (possède des propriétés anesthésiques et antiseptiques)

Dans la synthèse organique : *citral* pour donner la *vitamine A* et le *but-2-énal* pour synthétiser l'*acide ascorbique*, qui possède une activité antioxydante et de ce fait est utilisé comme conservateur alimentaire.

# I. Réactivité du groupe carbonyle

## 1. Structure et propriétés (T&D, HP : *cours sur all/one*)

### \* Structure

Introduire la différence cétone et aldéhyde

Par la théorie VSEPR, on a une structure plane et un angle de  $120^\circ$

### \* Propriétés énergétiques

Liaison forte  $E_{C=O}=750$  kJ/mol à comparer avec  $E_{C=C}=602$  kJ/mol

*L'enthalpie ou l'énergie de la liaison XY est la valeur moyenne des enthalpies ou des énergies de dissociation de cette liaison calculée sur un ensemble de composés comportant cette liaison.*

Info sur la liaison  $\pi$   $D(C=O) > 2D(C-OH)$  alors que  $D(C=C) < 2D(C-C)$  donc la liaison  $\pi$  est plus forte C=O que C=C. On peut le voir en spectro :

### \* Propriétés spectroscopiques

- IR : méthode fiable d'identification pic intense et effilée :  $1700$  à  $1720$   $cm^{-1}$  pour cétone et  $1720$  à  $1740$   $cm^{-1}$  aldéhyde

- RMN : les aldéhydes sont décelés car on a un très fort déblindage de l'hydrogène du C=O vers 9 à 10 ppm. Pour cétone, peu déblindé : 3 ppm mais plus déblindé qu'un H d'un méthyle. En effet, la liaison est fortement polarisée.

**Transition** : *Maintenant que nous avons étudié sa structure voyons voir à quelle réactivité elle mène.*

## 2. Réactivité

### \* Formes mésomères

Comparaison d'électronégativité ( $X(O)=3,5D > X(C)= 2,5 D$ ), le moment dipolaire est de 2,5 D (à comparer avec l'eau à 1,85 D), que l'on peut interpréter avec les formes mésomères. On voit déjà l'apparition d'un centre nucléophile et électrophile.

Etudions ces caractères plus finement, pour ça un outil de choix, les OF !

### \* Orbitales frontières

**#T2** : Diagramme des orbitales frontières d'un composé carbonyle (HP p. 614)

Petit rappel = parallèle avec alcène vu avant dans le cours

l'oxygène est plus électronégatif, donc ses orbitales p sont plus basses en énergie que la  $p_z$  du carbone.

Avec la forme des orbitales, on voit que la HO est développée sur l'oxygène et la BV sur le carbone.

L'existence d'un site électrophile : C fonctionnel a le plus gros coefficient dans la BV.

### \* Assistance électrophile

L'existence d'un site nucléophile : O par le doublet non liant de la HO. L'action d'un électrophile  $E^+$  qui se fixe sur O crée un déficit électronique et augmente son électronégativité. L'énergie de la BV diminue. On a activé le centre électrophile, il s'agit de **l'assistance électrophile**. Très souvent important pour avoir la réaction.

### \* Comparaison aldéhyde/cétone

#T3 : Comparaison aldéhyde/cétone (T&D, HP)

BV augmentent, effet inducteur donneur, encombrement stérique avec la cétone et l'aldéhyde

Bilan : l'aldéhyde est plus réactif que la cétone face à un nucléophile et la cétone est plus réactive face à l'électrophile.

**Transition** : *Le carbone électrophile du carbonyle va permettre l'attaque de nucléophile en vue par exemple d'interconvertir la fonction cétone ou aldéhyde en d'autres fonctions en vue de la synthèse d'une molécule par exemple.*

## II. Interconversion de fonctions

### 1. Obtention d'acétal par addition nucléophile ( $A_N$ ) d'alcool

#### \* Acétalisation en milieu acide

\* **Exemple** : ethanal + ethanol, avec  $K=1,25 \cdot 10^{-2}$  à 25°C dans l'eau

\* **Mécanisme** : faire apparaître hémiacétal, attention c'est le doublet de l'oxygène qui chasse l'eau !  
Equilibre très peu déplacé.

Déplacement de l'équilibre par élimination de l'eau formée :

- tamis moléculaire (solide poreux dont les pores sont assez grands pour piéger des molécules d'eau) [Clayden p. 345](#)

- agent desséchant ( $MgSO_4$ ) [ICO p. 645](#)

- appareil de Dean-Stark

#T4 : Appareil de Dean-Stark (T&D p. 459)

Ajouter alcool, carbonyle, APTS, cyclohexane, solvant

#### \* Applications :

- synthèse industrielle

#T5 : Synthèse du poly(vinylebutyral) ([ICO p. 560](#))

matériau de synthèse utilisé dans la fabrication du vitrage feuilleté que l'on retrouve entre autre dans les pare-brises de voiture

- groupement protecteur (stable en milieu neutre ou basique) des alcools et des cétones/aldéhydes, souvent sous forme d'acétals cycliques (plus stables)

- Protection avec éthylène glycol, rdt=78% : [Clayden p.346](#)

- Discussion entropique : le cycle est favorisé 3 mol  $\rightarrow$  2 mol et 2 mol  $\rightarrow$  2 mol

#T6 : Synthèse de la vitamine C ([Vollhardt p. 1074](#))

**Transition** : *Importance de cette protection, notamment face aux hydrures métalliques*

## 2. Obtention d'alcool par A<sub>N</sub> d'hydrure

### \* Réduction par le tetrahydruroborate de sodium

Donneur d'hydrure, qui est doux et peu coûteux, moins sensible à l'eau donc plus facilement manipulable

### \* Exemple : JCE 1996 p. 264, ou Vollhart p. 288

Benzaldehyde => alcool benzylique rdt = 60%, ou Hexanal => hexanol

\* **Mécanisme** : avec *une* molécule de solvants et continuer le mécanisme avec trois flèches pour consommer les 4 hydrures Vollhart p.290

\* **Bilan** : 4 al/one + NaBH<sub>4</sub> + 4 ROH = 4 alcools + NaOR + B(OR)<sub>3</sub>

*B(OR)<sub>3</sub> = borane de trialkyle, BH<sub>3</sub>OR alcoxyborohydrure*

### \* Sélectivité:

- chimiosélectivité : ne réagit que sur aldéhyde, cétone, chlorure d'acyle plus lent

**#T7** : Synthèse de l'estradiol (JCE (85) 2008 p. 1535)

*Estrone = hormone œstrogène sécrétée par l'ovaire, qui peut être synthétisée à partir d'un dérivé de la progesterone*

*Estradiol = traitement de la fertilité féminine*

- stéréosélectivité :

Carey II, p. 243 ou ICO p. 583

Camphre avec **modèle**

**Transition** : Nous avons vu l'attaque de nucléophile pour modifier les fonctions cétones ou aldéhydes, maintenant nous allons voir comment les attaques de nucléophile peuvent permettre d'allonger la chaîne carbonée.

## III. Allongement de chaîne carbonée

### 1. Création de liaison C-C par A<sub>N</sub> d'organomagnésien mixte

Rappel : apparition des charges, le C nucléophile (à mettre en relation avec C électrophile), la liaison C-Mg polarisée fortement

### \* Exemple : J. Drouin (Manip) => Grignard

PhBr + Mg = PhMgBr (Et<sub>2</sub>O)

Benzophénone → triphénylcarbinol

Rdt = 92 %

(petit rappel sur la préparation des organomagnésiens, éviter l'eau car base forte ! et ajouter lentement pour éviter réactions parasites)

\* **Mécanisme** : celui de prépa

\* **Applications** :

- synthèse d'alcools, mais attention au choix de l'organomagnésien et de l'al/one => [Clayden p. 221](#)

- formation de liaison C=C par déshydratation de l'alcool

**#T8** : Formation de liaison C=C (ICO p. 508)

Régiosélective car liaison conjuguée

**#T9** : Deshydratation de l'alpha-terpinéol (Vollhardt p. 459)

Cinq régioisomères

**Transition** : *position de C=C sans ambiguïté grâce à Wittig !*

## 2. Création de liaison C=C par A<sub>N</sub> d'ylure de phosphore

\* **Réaction de Wittig (PN 1979)**

\* **Exemple** : [J. Drouin \(manip\)](#) => Wittig

bromométhyle = ylure

isophorone = produit... + O=PPh<sub>3</sub>

rdt = 90%

\* **Chimiosélectivité** : ne réagit que sur aldéhyde, cétone

\* **Applications** :

- position contrôlée de la liaison C=C, voir des liaisons C=C terminales comme vu dans l'exemple ! Ce qui n'est pas évident ! (Exemple de l'alpha-terpinéol, l'alcène terminal est le minoritaire)

- addition de deux produits synthétisés au préalable (synthèse convergente, augmentation du rendement)

**#T10** : Synthèse d'un précurseur de la prostaglandine (ICO p. 616)

Aldéhyde caché (rappel acétalisation)

**#T11** : Synthèse de la Vitamine A1 (Vollhardt p. 750)

## Conclusion

## #T12 ou au tableau si le temps

Schéma bilan avec aldehyde/cétone au centre et toutes les réactions vues avant le cours, pendant le cours puis avec amines (imine, Wolff, Kischner, hydrazone -> test caractéristiques des carbonyles, tollens, 2,4-DNPH,...)

Autre propriété du carbonyle, H acide en alpha, avec base forte, déprotonation et carbone nucléophile -> prochaine leçon

## LO 09

# Composés carbonylés. Notion de tautomérie. Réaction en alpha du groupe carbonyle. Réactions de l'ion énolate. C-alkylation. Addition conjuguée sur les alpha-énones.

**Niveau** : PC2

**Prérequis** :

- Chimie organique de base
- Stéréochimie
- Contrôle thermo/cinétique
- Notions d'orbitales
- Notions de RMN
- Caractère électrophile des composés carbonylés

**Biblio** : Clayden, Vollhardt, ICO, HP, Tec & Doc, Compendium, Carey I

**Plan** :

**I. Enols et ions énolates**

1. Mise en évidence
2. Notion de tautomérie
3. Formation de l'énol
4. Ion énolate

**II. Réactivité de l'ion énolate**

1. Substitution nucléophile
2. Addition nucléophile

**III. Les alpha-énones**

1. Présentation
2. Action des organométalliques

## II. 6. Aldéhydes et cétones

Préparation par oxydation des alcools.

\*Additions nucléophiles :

La réactivité électrophile du groupe carbonyle est présentée à l'aide de la théorie de Hückel dont les résultats sont donnés.

- acétalisation en milieu acide (mécanisme) ;

La notion de protection d'un groupe fonctionnel est abordée à propos de l'acétalisation.

- réduction par le tétrahydroborate de sodium ( $\text{NaBH}_4$ ),  
addition d'organomagnésiens mixtes ( $\text{RMgX}$ ).

Un schéma réactionnel simplifié est donné pour les réactions avec  $\text{NaBH}_4$  et  $\text{RMgX}$ .

Notion de tautomérie : équilibre cétone-énol et aldéhyde-énol.

Réaction en  $\alpha$  du groupe carbonyle : formation de l'ion énolate.

L'utilisation des amidures est signalée.

Généralisation : obtention d'un carbanion en  $\alpha$  d'un groupe  $\pi$ -attracteur.

\*Réactions de l'ion énolate :

On se limite à justifier la nucléophilie du carbone de l'énolate en donnant aux étudiants les orbitales frontières de ce dernier

-aldolisation (mécanisme) ;

-crotonisation (mécanisme en milieu acide, E1 ou E2 ; et en milieu basique, E1cb).

C-alkylation (mécanisme).

Addition conjuguée sur les  $\alpha$ -énones : action des organolithiens, des organomagnésiens mixtes et des dialkylcuprates de lithium ( $\text{R}_2\text{CuLi}$ ).

La préparation des dérivés lithiés et toute justification de la régiosélectivité sont strictement hors programme.

Réaction de Wittig.

Cette réaction est seulement présentée comme un outil de synthèse. La stéréochimie de la réaction est hors programme.

## II. 7. Acides carboxyliques et dérivés

### Introduction :

Le caractère électrophile des composés carbonylés a déjà étudié.

#T : Récapitulatif des réactions sur composés carbonylés déjà vus

Réduction, acétalisation, Wittig, addition d'organomagnésien avec réactifs

Le groupement carbonyle augmente la nucléophilie du carbone en alpha qui n'est pas visible à travers une forme mésomère mais à travers un autre composé avec lequel la molécule carbonylée est en équilibre, l'énol.

En effet, on voit sur ce spectre RMN le signal de la molécule attendu auquel se superpose un autre signal.

#T : Spectre RMN de la dimédone (Clayden p. 524).

# I. Enols et les ions énolates

## 1. Mise en évidence

### \* Observation

Spectre attendu : deux H en alpha des carbonyles ont leur déplacement chimique modifié. Un H éthylénique et un H très déblindé et large, peut-être O-H. On a donc une autre forme mise en évidence : l'énol

**Transition :** *Quelle relation entre énol et groupement carbonyle ?*

## 2. Notion de tautomérie

### \* Définition

**#T :** Définition de tautomérie (Compendium)

Isomérisation de la forme générale :  $G-X-Y=Z \leftrightarrow X=Y-Z-G$  telle que la transformation réversible des isomères (appelés « tautomères ») soit facile. G est un groupe qui devient électrofuge ou nucléofuge durant l'isomérisation. **Si  $G = H^+$ , on parle de « protropie »**

Tautomérisation = isomérisation par laquelle des tautomères se transforment l'un en l'autre. C'est un réarrangement moléculaire hétérolytique, souvent très rapide.

### \* Mécanisme

Tautomérisation céto-énolique

Nombres de liaisons créées et rompues. Possible grâce à la nucléophilie de l'oxygène et de la faible acidité du H en alpha.  $pK_a = 20$  contre 40 pour les alcanes. Pourquoi H acide ? C-H polarisé par groupement attracteur et base stabilisée par mésomérie.

**Transition :** *Alors cet équilibre, était-il déplacé ? rapide ou lent ? Nous allons étudier sa thermodynamique et sa cinétique.*

## 3. Formation d'un énol

### \* Thermodynamique

Equilibre défavorable à la formation d'énol car liaison C=O bien plus forte que C=C ; On peut favoriser cet équilibre avec par exemple les liaisons H et la mésomérie.

**#T :** Exemples de valeurs (HP p. 267)

Classique, phénol, exemple d'intro (on explique qu'on a pu ainsi l'isoler)

**On a un équilibre peu déplacé mais si énol consommé, on déplace équilibre. Pour des réactions faisant intervenir l'énol, on ne le formera pratiquement jamais quantitativement l'énol mais sa consommation déplacera l'équilibre de sa formation.**

### \* Cinétique

La réaction est lente. D'où nécessité d'une catalyse.

Avec catalyse acide

**#T :** Mécanisme de la catalyse acide (T&D, HP)

Avec catalyse basique, possible grâce à la faible acidité du H en alpha *Mécanisme au tableau*

On voit apparaître une forme nucléophile. Si on utilise une base forte, on a la forme énolate prépondérante

**Transition** : *Cet ion énolate va être très important !*

#### 4. Ion énolate

##### \*Formation

#T: Différentes bases fortes (HP).

On peut généraliser cette déprotonation en alpha d'autres composés portant des groupements carbonyles.

#T: Echelle des pKa avec pKa de différents H en alpha de groupements carbonyles (HP p. 276) Groupement attracteur stabilise la charge moins et diminue le pKa

Classement entre deux sortes de carbanions :  $pK_a < 14$  et  $pK_a > 14$  !!!

Donc si base pas assez forte ou dans l'eau avec  $pK_a > 14$ , pas grave, car équilibre déplacé par consommation de l'énolate ! On verra qu'on ne forme jamais quantitativement l'énolate.

##### \*Mésomérie

Deux formes mésomères -> deux centres nucléophiles

#T: Forme mésomère de l'énol : une seule de poids notable

##### \*Orbitaire

#T: Diagramme orbitaire (HP p. 627)

HO de haute énergie -> bon nucléophile

Le plus gros coefficient sur le carbone alpha : carbone nucléophile sous carbone orbitaire

**Transition** : *On va pouvoir maintenant étudier sa réactivité en tant que nucléophile. En effet, l'énolate comporte un carbone nucléophile qui est très intéressant pour créer des liaisons simples C-C, primordiales dans la synthèse de macromolécules. D'où l'intérêt également des organomagnésiens qui ont été vus.*

## II. Réactivité de l'ion énolate

### 1. Substitution nucléophile S<sub>N</sub>

##### \*C-alkylation :

On vient de voir deux formes mésomères, donnent en présence de R-X deux produits : O et C-alkylations. On se placera toujours dans des conditions où on aura principalement de la C-alkylation.

##### \*Mécanisme

Au tableau avec exemple de la cyclohexanone ; Elle n'est pas renversable

On l'a fait avec une cétone symétrique et si on dissymétrise ?

##### \*Régiosélectivité

#T: Formation de l'énolate thermodynamique ou cinétique (Carey I p. 412)

Exemple de la méthylcyclohexanone. Attention S<sub>N</sub>1

Bien expliquer pourquoi la dénomination thermo/cinétique

##### \*Limite : polyalkylation

#T: Exemple de polyalkylation (JD 94)

**Transition :** *Grâce à la substitution, création de liaison C-C mais en s'additionnant forme des liaisons C-C et de nouvelles fonctions intéressantes.*

## 2. Addition nucléophile A<sub>N</sub>

### \* Aldolisation

Bilan général ; Réaction renversable

### \* Mécanisme

Au tableau avec un exemple concret (éthanal)

### \* Applications

#T: Exemples (HP)

- 1) Deux molécules d'éthanal pour mener au butadiène utilisé en polymérisation.
- 2) Avec cétone, rendement très faible ! Dean-Stark pour déplacer.
- 3) Aldolisation croisée : aldehyde + cétone
- 4) Crotonisation

### \* Aldolisation croisée

Bien expliquer le choix des réactifs (aldéhyde non énolisable)

Avec le dernier exemple, on voit qu'il y a eu une déshydratation supplémentaire !

### \* Crotonisation

Bilan général

Formation du stéréoisomère le plus stable E

Mécanisme en milieu acide

#T: Aldolisation de l'éthanal puis crotonisation.

Catalyse acide : E<sub>1</sub>

Catalyse basique : E<sub>1cb</sub>

Mécanisme en milieu basique *au tableau sur exemple du produit de l'aldolisation de l'éthanal*

Attention, ici HO<sup>-</sup> part mais c'est un cas particulier : stabilisation par mésomérie.

Bien développer E<sub>1cb</sub>, première fois qu'il le voit avec petit rappel des E<sub>1</sub> et E<sub>2</sub>.

### \* Condensation aldolique = aldolisation + crotonisation

#T: Dans la nature : condensation du collagène dans les tendons d'Achille des rats  
(Vollhardt p. 780)

**Transition :** *Nous venons de voir comment créer une alpha-énone*

## III. Les alpha-étones

### 1. Présentation

\* **Structure :** plane

\* **Formation :** condensation aldolique ou oxydation des alcools allyliques

\* **Réactivité :** de C=C (addition de HBr) et C=O (réduction)

Les deux groupements s'influencent mutuellement et on a d'autres réactivités

Formes mésomères pour montrer les différents centres électrophiles en 1,2 et en 1,4.

**Transition :** *Des composés nucléophiles vont pouvoir attaquer !*

## 2. Action des organométalliques

### \* Les organomagnésiens

#T : Exemple d'un organomagnésien sur la cyclohexenone (Tec & Doc)

Régiosélectivité mauvaise ! Heureusement d'autres organométalliques.

### \* Les autres organométalliques

Plusieurs types d'organométalliques : tout composé comportant une liaison M-C

On a vu M = Mg, mais il y a aussi R-Li et R<sub>2</sub>Cu-Li.

#T : Exemple des autres organométalliques sur la cyclohexenone (Tec & Doc)

### \* Bilan de régiosélectivité

Organométallique	Addition nucléophile
Organomagnésien	1,2 et 1,4
Organolithien	1,2
Organocurprates lithiés	1,4

### \* Application

#T : Synthèse d'une prostaglandine (Vollhardt p. 797)

## Conclusion

On reprend le transparent du début

#T : Récapitulatif des réactions sur composés carbonylés déjà vus

On rajoute un transparent sur ce qu'on vient de voir

#T : Récapitulatif des réactions vus :

aldolisation, crotonisation, substitution, alpha-énone

On rajoute autre transparent sur autres réactions : addition de Michael

#T : Addition de Michael

# LO 10

## Création de liaison C-C en chimie organique

**Niveau** : L2

**Prérequis** : - Réactions de base en chimie organique  
- Théorie des OF  
- Chimie de coordination

**Biblio** : Clayden, Vollhardt, HP, TD, ICO, Astruc, Carey T2

**Plan** :

### **I. Réaction ionique**

1. [Les organométalliques](#)
2. [Les énolates](#)
3. [Les composés aromatiques](#)

### **II. Réactions radicalaires**

1. [Réaction de Giese](#)
2. [Polymérisation](#)

### **III. Réactions à mécanisme concerté**

1. [Cycloaddition](#)
2. [Transposition sigmatropique](#)

### **IV. Utilisation des métaux de transition**

1. [Couplage au palladium](#)
2. [Dimérisation](#)

## Introduction :

Dans toute synthèse de molécules organiques, il faut former le squelette carboné. Selon le synthon de départ, il faut développer une stratégie de synthèse pour former les liaisons C-C que l'on veut au bon endroit, c'est-à-dire contrôler la sélectivité. Pour cela, le chimiste organicien dispose d'une large gamme de réactions dont nous allons donner quelques exemples.

## **I. Réaction ionique**

### **1. Les organométalliques**

#### **\* Définition**

Electronégativités de C, Mg, Li, Cu, ... C-M polarisée.  
Carbone nucléophile, d'où la réactivité connue. [TD new](#)

#### **\* Réactivité**

**#T :** [Rappel](#)

Alkylation sur un halogéné ([ICO 536](#)), SN sur un époxyde ([ICO 541](#)), AN sur des carbonyles ([Vollhardt 298](#));

Sur les  $\alpha$ -énones : résultat expérimentaux [TD 513](#)

Explication par rapport à l'ionicté et contrôle charge/ OM

**#T :** [Début prostaglandine](#), [Vollhardt 797](#)

**Transition :** *On a mis en évidence la formation de liaison C-C par l'utilisation d'un carbone nucléophile, la même nucléophilie se retrouve dans les énolates qui vont donc eux aussi pouvoir former des C-C.*

### **2. Les énolates**

#### **\* Préparation**

Base forte [Bruckner 337](#)

Pour énolate cinétique/thermo [Carey T2 8](#)

#### **\* Préviation théorique**

Enolates ont deux sites nucléophiles. ([OM HP orga 269](#)). On peut prévoir que sous contrôle de charges, O-alkylation majoritaire car O très électronégatif, charge plus importante. Sous contrôle orbitalaire, C-alkylation majoritaire car coefficient plus grand sur le carbone dans la HO.

Pour former des liaisons C-C, on veut éviter O. Il faudra jouer sur les conditions opératoires.

Bilan sur exemples.

## b. Aldolisation croisée (Carey T2)

Bilan sur aldolisation/crotonisation (ICO 626-627)

Application : Collagène Vollhardt 781

Bilan sur aldolisation croisée : Quatre produits possibles.

Solutions : Clayden 700

- Il faut qu'un des partenaires soient non énolisable et plus électrophile que le partenaire énolisable.
- Utilisation des équivalents spécifiques d'énol : intermédiaires qui ont même réactivité que les énols mais qui sont assez stables pour pouvoir être préparés avec de bons rendements à partir du composé carbonyle sans aucune réaction d'aldolisation (énolate de lithium, de bore, éther d'énol silylés). Exemple : synthèse de la manicone.

#T : Fin prostaglandine, Vollhardt 797

**Transition :** *On a pour l'instant considéré des carbones nucléophiles mais pour venir créer une C-C sur un synthon riche en électrons comme un cycle aromatique, il faut cette fois créer un carbone électrophile.*

### 3. Les composés aromatiques

Le cycle est riche en électrons, il intervient dans une substitution électrophile aromatique.

#### \* Alkylation de Friedel et Crafts (1877)

Bilan sur l'éthylbenzène [ICO 309](#)

Composé produit industriellement car précurseur du styrène que l'on retrouvera par la suite.

Étapes renversables (donc sous contrôle thermo et pas de règle de Holleman [Lalande 193](#))

Cependant, l'alkylation pose des problèmes : polyalkylation, dans le cas d'un monohalogénoalcane primaire : réarrangement. [Clayden 573](#)

#### \* Acylation de Friedel et Crafts

Ex : synthèse de l'acétophénone (parfum) [ICO 315](#)

Pas de polyacylation car carbonyle désactive le cycle.

On peut ensuite décarbonyler avec Clemmensen ou Wolf Kischner. Exemple [Vollhardt 700](#) : synthèse du butylbenzène via acylation pour éviter réarrangement du à l'alkylation.

Étapes non renversables, règles de Holleman.

**Transition :** *Nous avons vu la possibilité de créer des carbones nucléophiles et électrophile pour former des C-C par voie ionique, un carbone amenant deux électrons. On peut cependant envisager la formation de la liaison où les deux carbones amènent un électron.*

## II. Réactions radicalaires

### 1. Réaction de Giese ([Fossey p. 241](#), [Clayden 1043](#))

#### \* Addition sur une oléfine

Réaction en chaîne : écrire toutes les étapes avec AIBN et  $\text{HSnBu}_3$

Exemples : [tableau dans le Fosset](#)

#### \* Fermeture de cycle

#### \* Discussion :

Diagramme d'énergie des OM. On raisonne sur l'exemple de la copolymérisation [Clayden 1046](#)

**Transition :** *On peut répéter la même opération ! On obtient un polymère avec une alternance.*

### 2. Polymérisation

Une des grandes applications des formations de liaison C-C par voie radicalaire : exemple de la synthèse du polystyrène [HP 702](#)

**Transition :** *Il est possible de modifier fortement la structure du squelette de la molécule que ce soit en formant des cycles ou en procédant à des réarrangements et cela en une étape. Pour cela, le chimiste dispose de réactions à mécanisme concerté.*



### III. Réactions à mécanisme concerté

#### 1. Cycloaddition

\* **Problème de stéréo et régio-sélectivité**

#T9 : Diels-Alder (ICO p.246)

8 stéréoisomères possibles

Orbitales frontières pour expliquer légère sélectivité. ICO 243 Mais pas suffisante. Il faut augmenter les coefficients des carbones et diminuer d'autres ! On montre effet d'un catalyseur de Lewis.

\* **Contrôle de la sélectivité**

Ajoute de catalyseur acide de Lewis achiral et chiral pour aller vers l'énantiosélectivité

#T9 : Diels-Alder (ICO p.249)

Synthèse de la prostaglandine selon deux voies

**Transition :** *Un autre type de réaction concerté est un outil de choix pour les chimistes : les transpositions sigmatropiques. Elles permettent de façon élégante de modifier le squelette carboné de la molécule.*

#### 2. Transposition sigmatropique

\* **Bilan** ICO 253

Exemple : Claisen/ Cope

\* **Mécanisme**

ET chaise, d'où une stéréosélectivité (exemples dans l'ICO)

\* **Application**

Synthèse du citral [Clayden 949](#)

**Transition :** *Pour augmenter les rendements dans la synthèse de grosses molécules, une synthèse convergente peut être employée. Des blocs de la molécule sont préparés séparément et réunis par la suite. Pour les assembler, il faut pouvoir former des liaisons C-C en des points précis des blocs -> utilisation de réactions de couplage, des métaux de transition.*

## IV. Utilisation des métaux de transition

### 1. Couplage au palladium

Réaction de Heck [Clayden 1321](#), [Astruc](#)  
La zipper Heck du [Nicolaou 1](#)

**Transition :** *Un autre type de réaction concerté est un outil de choix pour les chimistes : les transpositions sigmatropiques. Elles permettent de façon élégante de modifier le squelette carboné de la molécule.*

### 2. Dimérisation

[Astruc 373](#) : Couplage au Ni entre deux éthène. Il faut bien sûr que l'élimination soit plus rapide que l'insertion, sinon polymérisation. On peut viser ainsi des oligomères précis (procédé SHOP de Shell) par des ligands appropriés.

## Conclusion

Nous avons vu dans cette leçon que le chimiste dispose d'une large gamme de réactions pour créer des liaisons C-C. Cependant, il est un aspect fondamental que faute de temps nous n'avons pas abordé dans cette leçon mais qui devra être pris en compte et étudié précisément avant chaque synthèse. Il s'agit de la stéréosélectivité des réactions mises en jeu qui permet d'obtenir des molécules où la stéréo est contrôlée.

Ziegler-Natta pour stéréosélectivité ([Astruc](#))

## C-alkylation versus O-alkylation (Loupy 143)

### \* Effets de solvant

- solvant aprotique polaire, l'énolate est « nu », la réaction est sous contrôle de charge et la proportion de O-alkylation est maximale.

Exemple : HMPT, NMP, DMSO

- solvant protiques, l'oxygène est solvato par liaison H, ce qui a pour conséquence de diminuer la densité de charge négative sur l'énolate. La contribution orbitale frontalière à la réaction apparaît et la proportion de C-alkylation augmente. En fait, C-alkylation augmente quand NA augmente.

Exemple : EtOH, tBuOH

- solvant aprotique peu polaire, les ions s'associent énergétiquement, la charge négative sur l'O est neutralisée par association avec cation. Contrôle frontalière prépondérant. C-alkylation augmente. D'autant plus vrai que l'énergie d'association augmente.

Exemple : Et<sub>2</sub>O, Dioxane

### \* Effets de groupes partants

Plus la BV du groupe partant est basse (réactif mou), plus l'écart énergétique avec la HO de l'énolate est faible, d'où contrôle orbitale

### \* Effets de cations

Plus le cation est petit et chargé (dur), plus il forme une paire solidaire avec l'oxygène de l'alcoolate et on privilégie donc une C-alkylation.

## Stéréosélectivité (Carey T2)

### \* Bilan

Avec énolate de Bore (exemple ICO 630)

### \* Mécanisme

Modèle de Zimmerman-Traxler

### \* Remarque

Enantiosélectivité avec énolate de bore chiral (ICO 630, bactériostatique naturel)

# LO 11

## Les enzymes : structure et utilisation en chimie organique.

**Niveau** : L3

**Prérequis** : - acides aminés et peptides  
- Régio et stéréosélectivité  
- Forces intermoléculaire  
- chiralité

**Biblio** : Voet, Weil, Nelson, ICO, Stryer, Actualité chimique, Chottard III

**Plan** :

### **I. La structure des enzymes**

1. Structure primaire
2. Structure secondaire
3. Structure tertiaire
4. Structure quaternaire
5. Site actif

### **II. Catalyse enzymatique**

1. Principe
2. Complexe enzyme-substrat

### **III. Utilisation en chimie organique**

1. Intérêts et contraintes
2. Réactions régiosélectives
3. Réactions stéréosélectives
4. Réactions difficiles en chimie organique

## **Introduction : Voet 332**

En 1835, Jacob Berzelius, dans la première étude théorique générale sur la catalyse chimique, remarqua qu'un extrait de malt appelé diastase catalyse l'hydrolyse de l'amidon avec plus d'efficacité que l'acide sulfurique. Cependant, bien que les acides minéraux aient la même action que la diastase, c'est leur incapacité à reproduire la plupart des autres réactions biochimiques au laboratoire qui conduisit Louis Pasteur au milieu du XIXe à supposer que les processus de fermentation étaient liés à la matière vivante. Le terme enzyme (du grec en + zyme = dans + levure) a été introduit par Frederich Wilhelm Kühne en 1878 afin de souligner qu'il existe quelque chose dans les levures, par opposition à la levure elle-même, qui catalyse les réactions de fermentation. En 1926, James Summer cristallise la première enzyme, l'uréase du haricot sabre qui catalyse l'hydrolyse de l'urée en ammoniac et dioxyde de carbone, et démontra que les cristaux étaient de nature protéique. Ce n'est qu'en 1963 que la première séquence en acides aminés, celle de la ribonucléase A de pancrès bovin fut publiée dans son intégralité, et ce n'est qu'en 1965, qu'on élucida la première structure d'une enzyme par rayons X, celle du lysozyme du blanc d'œuf de poule.

La variété considérable des réactions biochimiques qui constituent la vie, sont presque toutes sous la dépendance de catalyseurs biologiques appelés enzymes. Bien que soumises aux mêmes lois de la nature que les autres substances, les enzymes diffèrent des catalyseurs chimiques classiques sur plusieurs points importants.

- Vitesse de réaction plus grande :  $10^6$  à  $10^{12}$  par rapport à sans catalyseur et sont au moins de plusieurs ordres de grandeur supérieures aux réactions correspondantes catalysées par un catalyseur chimique.
- Conditions de réaction plus douce :  $T < 100^\circ\text{C}$ ,  $P = 1 \text{ atm}$ ,  $\text{pH} = 7$
- Spécificité plus grande : rarement des produits secondaires. Ex : polypeptides de 1000 résidus sans erreur, en labo, les erreurs limitent à 100 résidus. Enzymes sont chirales !!!
- Possibilité de régulation : activité dépend de la concentration de substances autres que leurs substrats.

Ces différentes fonctions très puissantes intéressent de plus en plus les chimistes organiciens pour notamment les synthèses asymétrique, énantiosélective...

Avant tout, on va d'abord décrire la structure des enzymes pour mieux comprendre leur fonctionnement. Puis on verra des exemples d'application en chimie organique.

# I. La structure des enzymes

Souvent, ce sont des protéines (enzyme ARN Stryer p. 205). Dans cette leçon, on va traiter que les enzymes protéines.

Fil conducteur : le lysozyme. L'une des enzymes les plus étudiés, dont on connaît le mieux le mécanisme réactionnel. (Voet p. 383)

## 1. Structure primaire

\* **Définition** : séquence en acides aminés de sa chaîne polypeptidique (Voet 106)

Exemple du lysozyme. . (Voet p. 383)

\* **Structure** : liaison peptidique est plane, presque toujours trans (gêne stérique), important caractère de double liaison qui empêche la rotation autour d'elle-même et contraint ainsi la conformation du squelette peptidique. Par contre, les liaisons entre aa sont simples, liberté de rotation qui permet de nombreuses conformations. Mais les trois quarts des conformations sont interdites (Ramachandran) à cause de chocs stériques locaux. Stryer 38-39

**Transition** : *Des polymères hautement flexible ayant un grand nombre de conformations possibles ne peuvent pas se reposer en une structure unique (effet entropique). Pour les protéines, la rigidité de l'unité peptidique, et la gêne stérique limitent le nombre de conformations possibles et ceci suffisamment pour permettre au repliement des protéines de s'effectuer.* Stryer 40

## 2. Structure secondaire

\* **Définition** : arrangement spatial local des atomes du squelette d'un polypeptide sans tenir compte de la conformation de ses chaînes latérales Voet 106 et du à des liaisons H Koolman 70

Structures répétitives proposées par Pauling et Corey (six avant authentification par rayons X...)

\* **Hélice  $\alpha$**  : liaison H intrachaîne entre N-H et C=O (4 résidus d'écart). Tous les NH et CO impliqués sauf les terminaux ! Le sens d'enroulement est droit pour pratiquement toutes les protéines (encombrement stérique moindre entre chaîne latérale et chaîne principale : il ne faut pas oublier que aa chiraux !!) Stryer 40

\* **Feuillet plissé  $\beta$**  : feuillet parallèle, antiparallèle, représenté par de larges flèches. Liaison H entre 2 ou plusieurs brins, CO et NH. Distance entre aa est de 3,5 Å (à comparer au 1,5 Å de l'hélice !).

\* **Coude  $\beta$ , boucle** : La plupart des protéines ont des formes compactes, globulaires, dues à a de fréquents changements de direction de leurs chaînes polypeptidiques. Un certain nombre de ces derniers sont effectués par un élément structural appelé coude. Dans de nombreux coudes, le groupe CO d'un résidu i est uni par LH au groupe NH du résidu i+3. Cette interaction stabilise les changements abrupts de direction de la chaîne polypeptidique. Dans d'autres cas, des structures plus élaborées sont responsables des changements de direction de la chaîne. Structure non répétitive contrairement aux hélices et feuillets, mais souvent rigide et bien défini : ce n'est pas un enroulement « au hasard » ! Permettent le changement de direction. Elles se trouvent invariablement à la surface des protéines et participent souvent aux interactions avec les autres molécules. Stryer 44

**Transition :** *et les chaînes latérales vont permettre de structurer le repliement 3D par des interactions supplémentaires*

### 3. Structure tertiaire (Stryer, Voet, Koolman)

\* **Définition** : disposition 3D de la structure secondaire + disposition spatiale des chaînes latérales Voet 166, Koolman 70

\* **Interactions** : Voet 174

- Liaison H
- Interactions électrostatiques
- Interactions de Van der Waals
- Les interactions hydrophobes : les protéines hydrosolubles se replient en des structures compactes de façon à avoir les parties hydrophiles à la surface et hydrophobe à l'intérieur. Un groupe peptidique NH ou CO non apparié préfère nettement l'eau à un milieu non polaire. Le secret de l'enfouissement d'un segment de chaîne principale dans un environnement hydrophobe est d'apparier tous les groupes NH et CO par des LH. Cet appariement est élégamment accompli par hélice ou feuillet. Les liaisons de VdW entre des chaînes latérales hydrocarbonées étroitement associées contribuent également à la stabilité des protéines. Nous pouvons comprendre pourquoi le répertoire de 20 aa contient autant d'acc aliphatiques qui diffèrent de façon subtile par leur taille et leur forme. Ils apportent une palette où peut être choisie adroitement la façon de remplir la partie interne d'une protéine et, par ce moyen, de rendre maximales les interactions de VdW qui requièrent un contact intime. Stryer 48

*Remarque* : c'est l'inverse pour les protéines qui traversent les membranes cellulaires (hydrophobes).

- Pont disulfure entre les cystéines

exemple du lysozyme Stryer 62

**Transition** : une enzyme peut contenir plusieurs protéines...

### 4. Structure quaternaire (Voet p. 180)

\* **Définition** : arrangement spatial de plusieurs chaînes polypeptidiques appelées sous unités. Voet 106

Exemple de la chymotrypsine Nelson 206 (structure primaire) ; Stryer 246 (structure quaternaire)

Remarque : protéines à la limite de la stabilité dans les conditions physiologiques malgré toutes ses interactions. L'énergie libre nécessaire pour dénaturer est 0,4 kJ/mol par résidu ! La structure d'une protéine est le résultat d'un équilibre fragile entre des forces compensatoires puissantes -> existent dans des conditions T et pH bien spécifiques. Voet p. 174 et 179, Weil p. 89.

Exemple du lait : La dénaturation de la caséine (par acidification ou action d'enzymes comme la présure) entraîne une déstructuration des micelles : le lait caillé (rejet d'eau d'une part, et formation d'un gel d'autre part).

Remarque : peut exister dans des conditions différentes du pH et T biologiques, microorganismes thermophiles... . Voet p. 179

**Transition** : Qu'est-ce qui différencie alors enzyme et protéine, car pour l'instant même structure ? le site actif...

## 5. Le site actif (Stryer p. 214, Weil p. 69)

\* **Définition** : région qui fixe les substrats (le cofacteur) et qui contient les aa qui participent directement à la réaction. (Michaelis, 1913). Il est constitué de résidus venant de différentes régions de la séquence d'aa ceci est possible grâce au repliement de la molécule.

Exemple de la chymotripsine Nelson 206

Remarque : les autres aa sont aussi importants car c'est eux qui vont donner la forme de l'enzyme et du site actif ce qui est très important pour la spécificité.

**Transition** : *Lien entre structure et propriétés de catalyse et de spécificité des enzymes...*

## II. Catalyse enzymatique

### 1. Principe de la catalyse

Profil réactionnel. (Rawn p. 152) Principe de la catalyse Scacchi p. 293

Complexe enzyme-substrat, donc trois étapes :  $E+S \rightleftharpoons ES \rightarrow EP \rightarrow E+P$

La première étape est la formation d'un complexe par association rapide et réversible impliquant des interactions non covalentes entre le substrat et les aminoacides de reconnaissance du site actif de l'enzyme.  $ES$  = complexe de Michaelis Menten en hommage à ceux qui ont proposé en premier un modèle cinétique.

La deuxième étape ou catalyse est une succession de réactions intermédiaires impliquant la transformation du complexe en  $ET$  où le substrat est lié aux aminoacides catalytiques du site actif de l'enzyme (souvent par des liaisons covalentes). En général, c'est l'étape lente. (Weil p. 84 et 86).

Exemple : catalyse de l'hydrolyse d'amide par l' $\alpha$ -chymotrypsine.  $10^6$  fois plus rapide qu'en catalyse acide ou basique.

## 2. Complexe enzyme-substrat

### a. Spécificités (Stryer p. 215)

Il y a différentes spécificités : (Weil p. 72)

- liée à la réaction (étroite)
- liée au substrat (nature chimique et arrangement spatial des aa de reconnaissance du site actif, étroite ou large)

Fixation de l'enzyme au substrat au niveau du site actif par des interactions faibles réversibles (liaison H, VdW, interactions électrostatiques et hydrophobes). Pour que les forces de VdW soient significatives, il faut que lorsque de nombreux atomes du substrat s'approchent simultanément de nombreux atomes de l'enzyme. Ainsi, l'enzyme et le substrat doivent avoir des formes complémentaires. Le caractère directionnel des LH entre l'enzyme et le substrat apporte souvent un haut degré de spécificité, comme cela se voit dans la ribonucléase, enzyme qui dégrade le RNA.

La spécificité de fixation dépend de la disposition précise des atomes dans le site actif. Comme l'enzyme et le substrat interagissent grâce à des forces actives à courte distance cela requiert un contact étroit, et le substrat doit avoir une forme qui s'adapte au site. L'analogie avec la serrure et la clé, proposée en 1980 par Emil Fischer, s'est avérée très stimulante et fructueuse. Cependant, nous savons maintenant que les enzymes sont flexibles et que les formes des sites actifs peuvent être considérablement modifiées par la fixation du substrat, comme cela a été proposé par Koshland en 1958. Le site actif de certains enzymes n'adopte une forme complémentaire à celle de l'ET qu'après la fixation du substrat. Ce processus de reconnaissance dynamique est appelé adaptation induite.

Ajustement induit qui permet une meilleure adaptation de la conformation du site à celle du substrat et aa de reconnaissance ou de catalyse. Weil p. 70

Plusieurs types de spécificités : (Weil p. 72)

- la spécificité liée à la nature de la liaison,
- de groupe,
- spécificité absolue pour un seul substrat,
- stéréospécificité (différencie énantiomère, conformation alpha/bêta, cis/trans).

C'est suivant leur spécificité qu'on leur donne leur nom (Weil p. 75)

### b. Efficacité

Les aa impliqués dans la réaction sont grâce au complexe ES positionnés à proximité de liaisons à rompre ou à créer. On a ainsi optimisation des interactions pour produire la réaction.

Mécanisme d'action de la chymotrypsine (Rawn p. 164, Nelson 208) -> catalyse très efficace.

Remarque : parfois, besoin de cofacteur pour l'activité de l'enzyme (Stryer p. 207, Weil)

**Transition** : autres types de liaisons possibles qui donnent une structure 3D !

### **III. Utilisation en chimie organique**

#### **1. Intérêts et contraintes**

**Avantages :** efficacité, T, P ambiantes et dans l'eau (conditions douces) ; sélectivité (chimio, régio, stéréo), limitation de formation de produits secondaires, simplification des opérations de purification. (Actu chimique p. 31)

**Inconvénients :** manque stabilité, coûts, fonctionnement en milieu aqueux (molécules organiques pas solubles), opère à de faibles concentrations de substrats. (Actu chimique p. 32)

Mais reste très avantageux pour de nombreux cas, nouveau grand acteur de la chimie verte !

**Remarque :** le biocatalyseur idéal pour les chimistes est celui qui présente le moins de sélectivité vis-à-vis du substrat tout en conservant ses propriétés d'efficacité et de sélectivité. Ainsi, on peut l'utiliser pour différentes molécules. Mais très rare ! C'est seulement le cas des lypases (p.32)

#### **2. Réactions régiosélectives**

Synthèse de l'aspartame

- Synthèse historique (1965) ICO p. 683

Problème du couplage peptidique : protéger amine et acide, activer acide, déprotection.

- Synthèse biochimique Actu p. 35

Pas besoin d'une étape de protection de l'acide avec l'enzyme thermolysine car régiosélectif ! et ni d'activation car efficace ! Donc au final, juste une étape de protection.

#### **3. Réactions stéréosélectives**

##### **a. Dédoublément de racémiques**

Dédoublément d'époxydes par l'époxyde hydrolase (Actu p. 33)

Cette réaction peut être utilisée à grande échelle, en concurrence avec les réactions maintenant classiques de Sharpless ou Jacobsen-Katzuki, tout en évitant l'emploi de catalyseurs métalliques coûteux, pour obtenir des époxydes énantiomères fonctionnalisés mono- ou polysubstitués, qui représentent des synthons ou des intermédiaires de synthèse polyvalents et recherchés. De plus, elle permet la génération de diols vicinaux de haute pureté optique, parfois avec un rendement quantitatif en un seul des diols possibles, dans des réactions mettant en œuvre une combinaison de réactions chimio-enzymatiques ou la stéréosélectivité différente et énantioconvergente d'enzymes issues de souches différentes de microorganismes.

Exemples

##### **b. Synthèse asymétrique**

Création asymétrique de liaison C-C (Actu p. 35)

Aldolisation 37-38 : avec exemples et mécanismes. Comparaison avec copule d'Evans (ICO)



4. Réaction difficile en chimie organique (Actu 35-36)

a. Synthèses des sucres

b. Oxygénation

**Conclusion**

Enzyme extrêmophiles ou enzymes de l'extrême, plus facile à conserver.

Proline : catalyseur 10 mol% (10 cycles catalytiques) alors qu'enzyme (10 000)

Liaison ionique : arginine et acide

Attention, des fois limité à 50% (86% des 50% !!)

Inconvénients : très lourd, pas facile à manipuler, donc pas toujours top.

# LO 12

## Les liaisons simples carbone-halogène

**Niveau** : PCSI

**Prérequis** :

- polarisabilité/polarité
- Hydrophobe/hydrophilie
- Liaison VdW
- Electrophilie/nucléophilie
- Cinétique de réaction
- Stéréochimie
- Sélectivité/spécificité

**Biblio** : HP PCSI, TD PCSI, ICO, tout en un

**Plan** :

### **I. Présentation des dérivés halogénés**

1. Définition et nomenclature
2. Structure de la liaison C-X
3. Propriété physique
4. Réactivité

### **II. Substitution nucléophile**

1. S<sub>N</sub>2
2. S<sub>N</sub>1
3. Compétition S<sub>N</sub>1 et S<sub>N</sub>2

### **III. Elimination**

1. Sélectivité
2. E2
3. E1

#### IV. Compétition S<sub>N</sub> et E

## II - STRUCTURE ET RÉACTIVITÉ EN CHIMIE ORGANIQUE (SUITE)

### II.1 Les liaisons simples carbone-halogène

PROGRAMME	COMMENTAIRES
Réactions de substitution nucléophile : mécanismes limites SN1 et SN2 ; stéréochimie.	Les dérivés fluorés des alcanes ne sont pas au programme. On choisit des nucléophiles chargés et non chargés.
Réactions d'élimination : mécanisme limite E2, stéréochimie.	Le mécanisme E1 n'est pas étudié en tant que tel mais comme pouvant apparaître en compétition avec une SN1. À ce niveau, les diagrammes énergétiques sont tracés à l'échelle moléculaire : énergie potentielle en fonction des coordonnées réactionnelles. À l'aide d'un exemple, on précise le rôle du solvant et du substrat. On se limite à la stabilisation des charges en présence d'un solvant polaire. La stabilité des carbocations ne portant que des substituants alkyles est présentée comme un fait expérimental. La règle de Zaitsev n'est pas justifiée.

### Introduction : HP, ICO (chapitre 12)

Dans cette leçon, on s'intéressera aux composés à liaison carbone-halogène.

Définition de halogène : 17<sup>e</sup> colonne, F, Cl, Br, I, As.

On étudie pas C-F car peu réactif (liaison forte et peu polarisable), ni C-As car très peu abondant sur terre du fait de sa radioactivité). On se limite également au cas où X lié à C tétragonal.

Où les trouve-t-on ?

De tous les composés naturels, le chloroforme est sans doute le plus abondamment produit par les feux de forêt, les volcans, mais aussi les varechs qui pourraient l'utiliser comme sécrétion défensive, puisqu'il s'agit d'un puissant pesticide.

Pourquoi les étudie-t-on ?

Utilisation : agents extincteurs, CFC, PVC, solvant

Produit intermédiaire de synthèse.

Toxique ! pourquoi ? puissant agents alkylants comme on va le voir et donc peuvent alkyler les bases de l'ADN !

Le but de cette leçon va être d'étudier la réactivité de ces composés et de comprendre leur grand intérêt, notamment en synthèse organique.

## I. Présentation des dérivés halogénés

### 1. Définition et nomenclature

Dérivé halogéné : C-X. On se limite à C tétragonal

Classe du carbone portant X HP

Nomenclature ICO 339

## 2. Structure de la liaison C-X TD, HP

Evolution de la longueur de la liaison, énergie, électronégativité, moment dipolaire, polarisabilité.

Remarque : l'évolution du moment dipolaire n'est pas monotone car l'électronégativité diminue quand la longueur de la liaison augmente. Or  $\mu = ql$ .

## 3. Propriétés physiques

Constante physique plus grande que pour alcane en raison des forces électriques intermoléculaires de Van der Waals plus fortes, liées au caractère polaire de la liaison. TD

Dans la colonne, évolution des températures d'ébullition monotone. Donc pas lié au moment dipolaire ! Qu'est-ce qu'il reste ? Les forces de Van der Waals dépendent du moment dipolaire et de la polarisabilité. Effectivement la polarisabilité croît de manière monotone. Tout en un, valeurs HP Les forces de Debye et London sont donc prépondérantes et augmentent avec la polarisabilité, on observe donc bien une augmentation parallèle de la température d'ébullition (Tout en un)

Ne pouvant établir de liaisons avec l'eau aussi fortes que les LH de l'eau, les dérivés halogénés ne sont pas solubles. Par contre, ils sont solubles avec les autres solvants où la polarisabilité domine, comme les solvants organiques en général. TD

## 4. Réactivité HP, TD

R-X : substrat saturé -> que substitution, élimination.

Liaison polarisée, donc C électrophile. Peut être attaqué par un nucléophile. Or respect de la règle de l'octet, donc X- doit partir. On définit ainsi une substitution nucléophile.

Attention, différenciation acide de Lewis (K) et électrophile (k).

C-H polarisée par transmission de l'effet attracteur de l'halogène. Donc H acide en  $\beta$  ->  $\beta$  - Elimination

## II. Substitution nucléophile

Bilan. Deux mécanismes limites possibles TD

### 1. S<sub>N</sub>2 HP

#### \* Mécanisme

Mécanisme concerté. Une étape bimoléculaire.

Loi de vitesse.

Profil réactionnel.

Stereochimie : inversion de Walden, d'où diastéréospecificité à 100%.

Application : ICO 354

#### \* Facteurs influençant la réaction

Classe de l'halogénoalcane (encombrement) Valeurs tout en un

Nucléofuge (polarisabilité) Ordres de grandeur HP

Nucléophile Valeurs HP

Polarité du solvant (effet faible, dépend de si nucléophile chargé ou non) Valeurs HP, ICO, tout en un

### 2. S<sub>N</sub>1

#### \* Mécanisme

Mécanisme en deux étapes. ECD = étape monomoléculaire

Loi de vitesse.

Profil réactionnel.

Racémisation : on perd l'info stéréochimique (pas adapté en synthèse asymétrique)

#### \* Facteurs influençant la réaction

Classe de l'halogénoalcane (carbocation) Valeurs tout en un

Nucléofuge (polarisabilité) Ordres de grandeur HP

Nucléophile (pas d'effet puisque n'intervient pas dans l'ECD !)

Polarité du solvant (vitesse augmente si dipolaire augmente car ET stabilisé) Valeurs HP, tout en un

### 3. Compétition S<sub>N</sub>1 et S<sub>N</sub>2

On montre un tableau récapitulatif (HP) sur lequel on discute (TD)

On joue sur classe de l'halogénoalcane, solvant, nucléophile, classe de l'halogène.

Remarque : souvent mécanisme entre les deux !

Applications Tableau TD, ICO

**Transition :** *On peut avoir formation d'autres produits non attendus ! ce sont des produits d'élimination !*

### III. Elimination

Bilan. [Tout en un 828](#) Que se passe-t-il ?

#### 1. Sélectivité

Règle expérimentale de Zaitsev généralisée. On forme alcène le plus stable, donc :

##### \* **Régiosélectivité**

le plus substitué ou conjugué [Tout en un 828](#)

Peut être mis en défaut si base trop encombrée !! [Tout en un 829](#)

##### \* **Stéréosélectivité**

l'isomère E [Tout en un 828](#)

#### 2. E2 HP

##### \* **Mécanisme**

Mécanisme concerté. Etape monomoléculaire.

Loi de vitesse.

Profil réactionnel.

Elimination en anti -> Stéréospécifique [Clayden p. 491, HP](#)

Exemple du cyclohexane substitué suivant que H en anti ou pas, réaction rapide ou lente, donc attaque antipériplanaire. #T4 : [Attaque en anti pour E2 \(Rabasso p.157, Clayden p. 493\)](#)

Avec cyclohexane + **modèle moléculaire**

##### \* **Facteurs influençant la réaction**

Classe de l'halogénoalcane (carbocation) [Valeurs tout en un](#)

Nucléofuge (polarisabilité) [Ordres de grandeur HP](#)

base

Polarité du solvant [Valeurs HP, tout en un](#)

**Transition** : *On prend SN1 et hop un produit non attendu TD 527*

#### 3. E1

Réaction parasite de SN1

Mécanisme. Deux étapes. C'est la deuxième étape qui parasite celle de la SN1

Loi de vitesse.

Comme l'ECD est la même que pour la SN1, on a exactement les mêmes considérations sur l'influence des facteurs.

Tableau récapitulatif du [HP](#) pour comparer les deux éliminations

#### IV. Compétition S<sub>N</sub> et E HP, tout en un, TD

On peut jouer sur la température, la structure et la taille du dérivé ainsi que sur la nucléophilie et la basicité du réactif.

##### **Sous contrôle cinétique**

Nucléophile, non basique : S<sub>N</sub>

Base, non nucléophile : E

**Sous contrôle thermo**, la formation des R-Nu étant moins exothermique que celle des alcènes, les produits d'éliminations (plus stables) sont prédominants. En augmentant la température, on favorise l'élimination.

La polarité du solvant accélère plus S<sub>N</sub>2 que E2.

HP pour exemples

##### **Conclusion**

On a vu des mécanismes limites, souvent on aura des intermédiaires.

Utilité pour organomagnésien, synthèse de Williamson qu'on verra dans la leçon sur C-O

# LO 13

## Alcools et phénols (diols exclus)

**Niveau :** L2

**Prérequis :** - nomenclature alcool (1ere S)  
- Spectro IR/RMN  
- Réactivité des alcènes (hydroboration, hydratation)  
- Réactivité des dérivés carbonylés (addition d'hydrure, d'organomagnésien)  
- Réactivité des composés aromatiques ( $S_{EAr}$ )  
- Réactivité des dérivés halogénés ( $S_N$ )

**Biblio :** Vollhardt, ICO, TD PCSI, Pouchert, Silverstein, JD, JCE 2008, HP Orga, HP PCSI, Arzallier 2, Kociensky, Rabasso Généralités

**Plan :**

### I. Présentation générale

1. Structure
2. Propriétés physico-chimiques
3. Synthèse

### II. Réactivités communes

1. Propriétés acido-basiques
2. Propriétés nucléophiles

### III. Réactivités spécifiques

1. Différences face à l'oxydation
2. Réactivité spécifique aux alcools
3. Réactivité spécifique aux phénols

## Introduction :

Définition : alcool/phénol [ICO 377](#)

Donner des exemples de molécules naturelles. [Vollhardt 976, ICO 380](#)

En profiter pour revoir dessus la nomenclature (ol/hydroxy) et les classes d'alcools

# **I. Présentations des alcools et phénols**

## **1. Structure** (TD 561 564, [Vollhardt 278](#))

### **\* Points communs**

Géométrie

Moment dipolaire CO et OH. D'où un moment dipolaire résultant

Liaison fortement polarisée (valeurs) -> forte réactivité (rupture hétérolytique)

Sites électrophile, nucléophile, acide et basique.

### **\* Différences**

Les phénols possèdent en plus un groupement aromatique -> réactivité des aromatiques.

Les alcools peuvent subir des éliminations.

## **2. Propriétés physiques**

\* **Liaison H** : température d'ébullition élevée, solubilité dans l'eau grande. [HP, TD](#)

### **\* Spectroscopie**

#### **IR**

Phénol : OH, CO, C=C, CHaro [Silverstein 110](#)

Alcool : OH, CO [Silverstein 110](#)

Discussion [ICO 379](#)

#### **RMN**

Phénol : Haro multiplet déblindé  $\delta=7$  ppm, H de OH variable car échange de ce proton labile entre 5 et 12 ppm [NMR vol1 867, ICO 379](#)

## **3. Synthèse**

### **a. Des alcools**

Par fermentation (enzyme) : synthèse de l'éthanal ([Vollhardt 276](#))

Par hydratation d'alcène (markovnikov) ([Vollhardt 483](#))

Par hydroboration (anti-markovnikov) ([Kurti 67](#))

Par réduction ( $\text{NaBH}_4$ , organométalliques) : Synthèse de l'estradiol ([JCE \(85\) 2008 p. 1535](#))

### **b. Des phénols**

Par oxydation du cumène ([Vollhardt 988](#))

Par substitution nucléophile aromatique ([Vollhardt 979](#))

A partir des diazoniums ([HP orga 232](#))

## II. Réactivités communes

### 1. Propriétés acido-basiques

#### a. Propriétés acides

Phénol et alcools sont des acides de par la polarisation de O-H. [ICO 384](#)

La faible différence d'acidité entre alcools primaires, secondaires et tertiaires à l'état liquide provient essentiellement de la différence de solvatation entre oxyanions : moins l'alcoolate est volumineux, meilleure est la solvatation et plus grande est l'acidité de l'alcool (son origine est donc essentiellement enthalpique).

Remarque : profil énergétique [Arzallier 294](#) : inversion phase gaz/phase aqueuse (plus l'ion est gros, plus il est polarisable et plus la charge négative est délocalisée)

La présence de groupements électroattracteurs à proximité de l'hydroxyle accroît sensiblement l'acidité de l'alcool. Les phénols sont beaucoup plus acides que les alcools parce que l'oxyanion est stabilisée par résonance. Les substituants donneurs, inductifs ou mésomères, qui déstabilisent la charge négative de l'oxyanion diminuent l'acidité des phénols, tandis que les substituants attracteurs inductifs ou mésomères, qui stabilisent la charge négative de l'oxyanion, l'accroissent. Exemples de pKa. [Vollhardt 977, 282](#)

**Préparation des bases conjuguées**, [HP PCSI 158](#), [ICO 385](#)

Alcoolate : solvant non aqueux + base forte (EtO + NaH)

+ réducteur (EtOH + Na) Valeurs de  $E^\circ$  [HP PC 611](#), [TD 566](#)

Phénolate : phénol + NaOH dans l'eau

#### **Application**

Utilisation des alcools comme agents protonants : annelation de Robinson ([ICO 387 - 632](#))

#### b. Propriétés basiques [TD 567](#)

Phénols et acides sont des bases plus faibles que l'eau, particulièrement pour le phénol qui perd l'énergie de résonance supplémentaire du à la participation du doublet.

La forme acide est un acide fort et acide de Lewis. Elle exalte l'électrophilie du carbone : formation de bon nucléofuge et donc favorise coupure C-O pour les alcools. Exemples : [ICO 397](#)

[On n'observe pas de coupure pour les phénols.](#)

#### **Application**

Test de Lucas. Formation d'un précipité rapide pour tertiaire, lent pour secondaire, aucun pour primaire. [TD 573](#)

## 2. Propriétés nucléophiles

Nucléophilie = concept cinétique traduisant la facilité du don d'un doublet d'électrons vers un centre positif.

L'alcoolate est donc bien meilleure nucléophile que l'alcool du fait de sa charge.

La nucléophilie diminue si la classe augmente (effet stérique).

Phénol moins bon nucléophile car doublet moins disponible.

Ion phénolate très puissant nucléophile car très fortement polarisable. [TD 568](#)

### a. Etherification : réaction de Williamson [TD 569](#)

\* **Bilan**

\* **Mécanisme**

\* **Discussion**

Vitesse comparée suivant la classe de l'alcool.

Compétition substitution/élimination [Vollhardt 261](#)

\* **Application**

Exemple avec phénol [Kürti 485](#)

Exemple avec alcool pour faire époxyde [Kürti 485](#)

Préparation industriel du THF [ICO 396](#) (Williamson intramoléculaire)

Protection sous forme d'éther [Kociensky 235](#)

### b. Esterification [TD 571](#) ; [TD PC](#) ; [HP PC](#)

\* **Bilan**

A partir d'acide ou de dérivé d'acide

\* **Mécanisme**

Mécanisme dans un cas général

\* **Application**

Synthèse de l'aspirine [Vollhardt 991](#)

Synthèse industrielle de l'acétate d'éthyle [ICO 697](#)

### III. Réactivité spécifique

#### 1. Différences face à l'oxydation

##### a. Alcool

#T2 : Potentiel standard d'oxydoréduction (HP p. 611)

#T3 : Oxydation à l'aide de dichromate, du manganèse (HP p. 611)

\* **Bilan**

Réactif de Jones

Oxydation du cyclohexanol HP 611

\* **Mécanisme** Bruckner 494 ; ICO 410

\* **Application**

Ethylotest (oxydation de l'éthanol) Vollhardt 302/294 ; ICO 411

\* **Autres oxydants** ICO 412

#T3 : Oxydation à l'aide de PCC (ICO p. 409)

Touche pas à l'acétal sensible en milieu acide !

#T3 : Oxydation à l'aide de Swern (ICO p. 413)

Touche pas à l'éther d'énol !

##### b. Phénol

Pas d'oxydation !

Sauf pour le biphénol = hydroquinone. ICO 393, Rabasso 178

Utilisé comme révélateur des films argentiques (image noir et blanc). C'est aussi un anti-oxydant dans de nombreux produits chimiques.

#### 2. Réactivité spécifique aux alcools

##### a. Substitution sur carbone tétragonale TD 572 ICO 395

\* **Bilan**

\* **Mécanisme**

\* **Application**

Préparation industrielle du chlorométhane

##### b. Déshydratation TD 569 Vollhardt

\* **Bilan**

\* **Mécanisme**

Tertiaire : E1 (diastéréosélective, règle de Zaitsev)

Primaire : E2 (diastéréosépcique)

Secondaire : compétition E1/E2

\* **Application**

Synthèse industrielle de l'éthène sur alumine

Déshydratation de l' $\alpha$ -terpinène dont le mélange de produits est utilisé tel quel pour son odeur (ICO 397/Vollhardt 459)

### 3. Réactivité spécifique aux phénols

#### a. Substitution électrophile aromatique Vollhardt 990

\* **Bilan**

\* **Mécanisme**

HO fort groupement activant, pas besoin de catalyseurs mais problème de polysubstitution !  
Vollhardt 992

De plus, avec acylation, estérification parasite.

Solution : protection sous forme d'éther ! Vollhardt 102

\* **Application**

Kolbe-Schmidt pour former le précurseur de l'aspirine (qui pourra être ensuite estérifié !!) ICO 320 Phenolate encore plus réactif que le phénol !

#### b. Couplage oxydant JD 86/87 ; ICO 392

\* **Bilan**

\* **Mécanisme**

\* **Application**

Catalyseurs énantiopurs (atropoisomères)

## Conclusion

Amines aliphatiques/aromatiques

## LO 14

### **Notion de contrôle cinétique et contrôle thermodynamique. Application aux réactions en chimie organique.**

**Niveau** : L2

**Prérequis** : - cinétique d'une réaction (vitesse, profil réactionnel, ET, IR, complexe activé, théorie d'Eyring, Van't Hoff)  
- équilibre d'une réaction  
- réaction en chimie organique (alcènes, Diels-Alder, carbonyles, organométalliques)  
- orbitales moléculaires  
- nucléophile/électrophile

**Biblio** : HP PC, Tec & Doc, ICO, Puissance prépa, Tout en un PC, Vollhardt, Lalande

**Plan** :

#### **I. Formalisme associé au contrôle d'une réaction**

1. Position du problème
2. Etude cinétique

#### **II. Issue d'une réaction selon le type de contrôle**

1. Contrôle thermodynamique
2. Contrôle cinétique

#### **III. Stratégies de synthèse**

1. Durée de réaction
2. Température
3. Conditions opératoires

## Introduction :

Quand plusieurs réactifs peuvent mener à différents produits, il est possible d'en avoir un majoritairement

**#T :** Un exemple de la leçon : addition de HBr sur butadiène [Tout en un 460](#)

Pour comprendre ça, deux modèles limites : cinétique et thermo  
Comment on peut privilégier un produit grâce à ça.

On se place en solution.

## **I. Formalisme associé au contrôle d'une réaction.**

### **1. Position du problème** [Tout en un 458, HP 518](#)

$D = A + B = C$

#### **\* Hypothèses :**

- $P = P^\circ$
- $T = \text{cte}$
- Actes élémentaires
- EI : que les réactifs

#### **\* But**

Déterminer le rapport des concentrations de produits pour savoir quel produit se forme majoritairement. On peut avoir deux types de produit : produit cinétique ou produit thermodynamique. Ces deux produits peuvent être une même molécule : soit C ou D. Pas de problème de sous contrôle on est, donc pas intéressant. On va se placer par la suite dans le cas où produit cinétique différent du produit thermodynamique.

On se place dans le cas du profil réactionnel... qui permet de définir les enthalpies d'activation et de réaction.

#### **\* Systèmes**

On veut  $[C]/[D]$

On va utiliser les lois de la cinétique.

$d[C]/dt = k_1[A][B] - k_{-1}[C]$  (on fait l'hypothèse d'actes élémentaires -> Van't Hoff)

$d[D]/dt = k_2[A][B] - k_{-2}[D]$

Deux équations, Quatre inconnues !! On continue

$d[A]/dt = \dots$

$d[B]/dt = \dots$

Complicé, cas limites.

- Temps court: réaction inverse pas le temps de se produire
- Temps long : équilibres établis

**#T :** Cas particulier (HP p. 512) sur lequel on va faire l'étude cinétique. Profil réactionnel. Attention

## $G_m^\circ$ pour mettre $\Delta rG^\ddagger$

**Transition** : Voyons voir quel produit C ou D est majoritaire

### 2. Etude cinétique HP 518, Lalande 88

Remarque : si réaction non renversable, on est forcément sous contrôle cinétique

#### a. Premier cas limite : temps court

$$d[C]/dt = k_1[A][B]$$

$$d[D]/dt = k_2[A][B]$$

$$\text{On a : } d[C]/d[D] = k_1/k_2$$

On intègre avec conditions initiales concentration nulle à  $t=0$ :  $[C]/[D] = k_1/k_2$

Ne dépend que de paramètres cinétiques

Equation d'Eyring

$$[C]/[D] = k_1/k_2 = \exp(-(\Delta rG^\ddagger_1 - \Delta rG^\ddagger_2)/RT)$$

Dans notre cas particulier,  $\Delta rG^\ddagger_1 - \Delta rG^\ddagger_2 > 0$ , donc  $[C]/[D] < 1$

Produit D majoritaire = produit cinétique, celui qui se forme le plus rapidement.

Peut-on prévoir qui se forme le plus vite ?

Postulat de Hammond.

Cas sans IR (hypothèses de non-croisement, on raisonne sur l'approche des réactifs, contrôle stérique de charge ou orbitaire déjà rencontrés dans l'année, arguments stériques de charge ou orbitaire pour déterminer modèle cinétique) Exemple [ICO 133](#) sur Diels-Alder (précoce), [ICO 362](#) sur E2 (tardif)

Cas à IR (hydroboration des alcènes, [ICO 192](#), [HP 521](#)) : c'est la deuxième étape qu'il faut considérer. L'ET est proche en énergie de l'IR, on regarde donc l'IR pour avoir une idée de l'énergie de l'ET.

#### b. Deuxième cas limite : temps long HP 518, Lalande 88

##### \* Deuxième cas limite : temps long

Equilibres établis. Donc on utilise  $K^\circ$ .

$$K^\circ_1 = [C] \cdot C^\circ / [A][B]$$

$$K^\circ_2 = [D] \cdot C^\circ / [A][B]$$

$$[C]/[D] = K^\circ_1 / K^\circ_2$$

Ne dépend que de paramètres thermodynamiques

Equation de Guldberg-Waage

$$[C]/[D] = K^\circ_1 / K^\circ_2 = \exp(-(\Delta rG^\circ_1 - \Delta rG^\circ_2)/RT)$$

Dans notre cas particulier,  $\Delta rG^\circ_1 - \Delta rG^\circ_2 > 0$ , donc  $[C]/[D] > 1$

Produit C majoritaire = produit thermodynamique, celui qui est le plus stable.

### c. Profil des réactions

Contrôle cinétique : le composé qui se forme est celui qui se forme le plus vite (produit cinétique)

Contrôle thermodynamique : le composé qui se forme est le plus stable (produit thermodynamique)

**#T** : Cas particulier (HP p. 512) sur lequel on va faire l'étude cinétique. Profil des concentrations

On retrouve les proportions relatives des produits. Au début contrôle cinétique, à la fin contrôle thermodynamique.

Remarque : en contrôle thermodynamique, les concentrations ne dépendent pas du temps.

**Transition** : *Comment peut-on savoir quel est le produit le plus stable ou celui qui se forme le plus vite. Maintenant, si on connaît le contrôle, quel produit on forme ?*

### 3. Paramètres influençant la réaction

\* **Temps**

\* **Température** (Tout en un 461 : profil pour différentes températures)

\* **Remarque** : le facteur température ne peut pas être décorrélé du temps car lorsque température augmente, équilibre thermo atteint plus vite mais il faut quand même attendre un certain temps.

Abaissier la barrière d'activation (catalyseur)

Jouer sur l'approche des réactifs par gêne stérique

Jouer sur le solvant pour favoriser l'équilibre ou non.

## II. Stratégies de synthèse

### 1. Contrôle de la régiosélectivité

#### Exemple

Addition de HBr sur un diène (Vollhardt p. 582)

On passe à 40°C et on voit qu'on favorise le produit thermo.

**Exemple de la formation de l'énolate** (Puissance prépa p. 113, Carey 6).

1. On joue sur température et temps de réaction.
2. On joue sur l'ajout des réactifs

Base sur cétone : réactif ou base en goutte à goutte, proportions différentes

Réactif en goutte à goutte, entièrement sous forme déprotonnée

Base en goutte à goutte, équilibre cétone/cétone déprotonnée.

## 2. Contrôle de la stéréosélectivité

### Réaction de Diels-Alder (ICO p. 138 ; 143).

On joue sur température et durée.

Par contre si diminue le temps (30s), on forme l'autre produit (endo). Comment on sait que c'est le produit cinétique ? Approche des réactifs, interaction secondaire stabilisante. ET plus bas en énergie.

Ensuite, une fois qu'on s'est posé en contrôle cinétique, encore plusieurs choix...

#T9 : Diels-Alder (ICO p. 246)

8 stéréoisomères possibles

Orbitales frontières pour expliquer légère sélectivité. Mais pas suffisante. Il faut augmenter les coefficients des carbones et diminuer d'autres !

Ajoute de catalyseur acide de Lewis achiral et chiral pour aller vers l'énantiosélectivité

#T9 : Diels-Alder (ICO p. 246)

Synthèse de la prostaglandine selon deux voies

### Addition de HCl sur propyne Clayden 329

En jouant sur le temps, on forme Z ou E.

### Réduction du camphre (ICO 144 JD 17,18, 583)

On joue sur l'encombrement stérique. On s'est placé en contrôle cinétique.

## Conclusion

On a vu qu'on pouvait contrôler thermo ou cinétique mais c'est pas fini, on a vu qu'une fois contrôle cinétique établi, on pouvait encore jouer sur d'autres paramètres pour avoir la stéréosélectivité du produit cinétique voulu.

### Catalyse réductrice d'une enzyme (ICO 594)

Enzyme : catalyseur biologique qui est chiral et qui va pouvoir grâce à sa chiralité catalyser des réactions spécifiques, des produits spécifiques et qui va pouvoir mener à des produits chiraux en favorisant par exemple un type d'approche.

# LO 15

## Le bore en chimie organique

**Niveau** : L3

**Prérequis** :

- réduction en chimie organique
- oxydation en chimie organique
- réactivité des alcènes et des carbonyles

**Biblio** : Clayden, The elements, Rabasso, OCP 1 et 63, Kürti, Carey, ICO, Brückner, Vollhardt

**Plan** :

### **I. Le bore et ses composés**

1. Propriétés
2. Composés

### **II. Réduction par les composés du bore**

1. Hydrures de bores
2. Boranes

### **III. Réaction d'hydroboration**

1. Présentation
2. Régiosélectivité
3. Stéréosélectivité

### **IV. Réactivité des organoboranes**

1. Réactivité nucléophile
  - a. Oxydation
  - b. Amination
2. Réactivité électrophile
  - a. Carbonylation

## b. Addition des allylboranes

## Introduction : (The elements et Rabasso)

Découvert en 1808 par Thenard et Lussac à Paris et Sir Humphrey à Londres.

Le bore est un composé dont la chimie est très répandue. Il permet de très nombreuses réactions elles que des couplages, des réductions, etc. Son utilisation présente de nombreux avantages notamment au point de vue de sa non-toxicité. Il pourra facilement être utilisé pour la synthèse de médicaments, contrairement à d'autres composés comme ceux à base d'étain qui sont toxiques et donc non recommandés.

Au cours de cette leçon, nous allons donc étudier le bore et comprendre l'importance qu'il a pris en chimie organique. Commençons tout de suite par voir ses propriétés.

### I. Le bore et ses composés

#### 1. Propriétés (The elements)

\* **Position dans la classification périodique**

\* **Configuration électronique** :  $1s^2 2s^2 2p^1$

\* **Electronégativité** : 2,04 selon Pauling à comparer au C 2,55 ; H 2,2 ; O 3,44

**Transition** : *Sous sa forme de corps pur, c'est un métal, poudre noire non réactive à l'oxygène, l'eau, les acides et les bases. Mais en chimie organique, il va se présenter sous d'autres formes...*

#### 2. Composés (Rabasso)

VSEPR :  $AX_3$  -> acide de Lewis

Du fait de sa faible électronégativité, il se trouve principalement sous forme de B (III)

\* **Le trihydruure de bore**

▪  $BH_3$ , le plus simple des boranes ▪  $BR_3$ . B Electropositif E (B-H) = 381 kJ/mol

Ces composés possèdent une lacune électronique, soit une orbitale p vide, et ont tendance à être très réactifs, à la remplir d'électrons. Le borane se les procure en s'appariant avec un doublet électronique liant de la liaison B-H d'un deuxième borane (Bruckner p.87). Ils réagissent entre eux pour former des dimères ; ainsi, on obtient facilement du diborane  $B_2H_6$  (C'est un gaz ! Clayden p. 618)

E (B-H-B) = 439 kJ/mol

Pour éviter ceci et les stabiliser les composés du bore sont commercialisés sous forme d'un complexe stable :  $BH_3 \cdot THF$ ,  $BF_3 \cdot OEt_3$ ,  $BH_3 \cdot DMS$ ,... (on passe le borane en phase liquide...)

\* **Boranes**

E (B-C) = 372 kJ/mol

$Sia_2BH$ , 9-BBN,  $iPC_2BH$ ,  $ThxBH_2$ ,  $Cy_2BH$  que nous allons voir au cours de cette leçon.

Ces composés ne sont pas stables très longtemps, il faut les utiliser rapidement. *Remarque* : Carey p. 444 pour la préparation des boranes

\* **L'acide borique**

▪  $BOH_3$  B Electropositif E (B-O) = 523 kJ/mol (liaison bien plus forte que B-C !!)

**Transition :** *Cette dimérisation est un exemple de la réactivité des radicaux, étudions la plus en détail!*

## II. Réduction par les composés du bore

#T : Tableau récapitulatif (Clayden p. 622) Richesse de la chimie du bore ! Dévoilé au fur et à mesure

### 1. Les hydrures de bore

#### \* $\text{NaBH}_4$ (Rappel)

Chimiosélectivité : al>one>énone

#T : Al/one; one et one conjugué avec Luche (Brückner p. 273)

Conditions de Luche : énone>one et en 1,2 (sinon mélange 1,2 et 1,4)

#T : Réactif de Luche (Kürti p. 269 et Brückner)

Stéréosélectivité : angle de Bürgi-Dunitz et encombrement. Augmente avec l'encombrement de l'hydrure

#T : Camphre (ICO)

On peut jouer sur l'encombrement des boranes (L-Sélectride)

Avec les substituants, on peut jouer sur la stéréosélectivité mais aussi sur la chimiosélectivité...

#### \* $\text{NaCNBH}_3$

CN est un groupement attracteur, il diminue donc l'activité de l'hydrure.

Chimiosélectivité : imine en amine

#### \* $\text{LiBH}_4$

$\text{Li}^+$  est plus petit, plus dur, il active plus le carbonyle et augmente donc la réactivité.

Chimiosélectivité : al, one, ester

**Transition :** *On a vu des réducteurs nucléophiles, il en existe des électrophiles...*

### 2. Les boranes

#### \* $\text{BH}_3$

N'est pas un hydrure mais un borane. Il veut compléter sa lacune électronique, accepteur de doublet et donc réduit plus vite les groupements carbonyles riches en électrons. Réactivité donc totalement différente des hydrures.

Mécanisme

Chimiosélectivité : amide, acide

#T : Exemple comparant  $\text{BH}_3$  et  $\text{LiBH}_4$  (Clayden p. 620)

**Transition :** *Richesse des composés du bore, avec juste les substituants on peut avoir réduction très chimiosélective, voir stéréosélective.*

### III. La réaction d'hydroboration

#### 1. Présentation (OCP 1, Bruckner, Clayden)

##### \* Bilan

Addition d'une liaison B-H soit à la double liaison d'un alcène ou la triple liaison d'un alcyne. Brown 1956 (PN 1979).

##### \* Mécanisme

Réaction concertée, liaisons se forment plus ou moins en même temps. Etat de transition à 4 centres. Le résultat est un nouveau borane où l'un des atomes d'hydrogène a été remplacé par un alcane. Le monoalkylborane peut réagir pour donner un nouveau dialkylborane et enfin un trialkylborane.

Remarque :  $E(B-C) = 372 \text{ kJ/mol}$ ,  $E(B-H) = 381 \text{ kJ/mol}$ ,  $E(C-H) = 411 \text{ kJ/mol}$ ,  $E(C=C \text{ Pi}) = 614-348 \text{ kJ/mol}$ .

##### \* Discussion

Réactivité :  $BH_3 > RBH_2 > R_2BH$  à cause de l'encombrement

**Transition :** *Et du fait de l'encombrement, en plus, ne s'additionne pas n'importe où*

#### 1. Régiosélectivité (ICO p. 216)

##### \* Encombrement stérique

Du substrat  
Du borane

##### \* Effet électronique

Sur l'un ou l'autre des carbones  
Sur l'une ou l'autre des différentes liaisons possibles de la molécule (Carvone JD 22)

**Transition :** *On a vu que l'addition d'un côté est préférée, mais peut attaquer d'un côté ou de l'autre de la double liaison et si une face est plus encombrée que l'autre...*

#### 2. Stéréosélectivité (OCP 1 et 63)

ET de transition la plus basse en énergie est favorisée (contrôle cinétique). Efficacité d'autant plus importante que les trajectoires d'approche sont soumises à des interactions stériques d'autant plus différentes.

##### \* Substrat chiral (OCP 63)

##### \* Borane chiral (OCP 63 ou ICO)

**Transition :** *Nous avons vu comment synthétiser des organoboranes, voyons comment ils réagissent. En effet, l'hydroboration n'est en fait qu'un début...*



## IV. Réactivité des organoboranes

### 1. Réactivité nucléophile

#### a. Oxydation

\* **Bilan** (Vollhardt p. 495)

\* **Mécanisme**(Vollhardt p. 495)

Hydratation anti-markovnikov des alcènes. Lors de l'oxydation, la stéréochimie du centre chiral est conservée. La faiblesse des liaisons B-C permettent la migration.

E (B-O) = 523 kJ/mol (liaison bien plus forte que B-C !!)

E (C-O) = 358 kJ/mol (liaison un peu moins forte que B-C !!)

La migration des groupements alkyles du bore vers O, N et C est stéréospécifique

\* **Exemples d'hydratation diastéréosélective**

Substrat chiral : Kürti p. 67 : hydratation énantiosélective

Borane chiral : OCP 1 p. 12 : zéaxanthine, pigment jaune dans maïs, jaune d'œuf, tissus adipeux.

**Transition** : *De manière tout à fait similaire, on peut faire des amines*

#### b. Amination

\* **Bilan** (OCP 1 p. 15, Carey)

\* **Mécanisme**(OCP 1 p. 15, Carey)

Cis addition de l'ammoniac sur une double liaison C=C.

Notons que le troisième groupement alkyle sur le bore ne participe pas à la réaction, ce qui réduit le rendement maximum à 67%. La faiblesse des liaisons B-C permettent la migration.

La migration des groupements alkyles du bore vers O, N et C est stéréospécifique

\* **Exemples**

Carey p. 206

**Transition** : *On peut également former des halogénures !*

#### c. Halogénéolyse (OCP 1 p. 15) (S'il y a le temps)

\* **Bilan**

\* **Mécanisme**

La coupure des liaisons B-C par des halogènes ne se fait pas de façon efficace. HI, HBr et HCl peuvent cependant être additionnés aux alcènes d'une manière anti-markovnikov par hydroboration et addition subséquente de I<sub>2</sub>/NaOMe ou Br<sub>2</sub>/NaOMe.

**Transition :** *On a vu le caractère nucléophile, on va voir le caractère électrophile.*

## 2. Réactivité électrophile

### a. Carbonylation

\* **Bilan** (OCP 1 p. 19)

\* **Mécanisme** (Carey p. 445, OCP 1 p. 19)

Les organoboranes sont des acides de Lewis réactifs, la plupart des réactions dans lesquelles se forment des liaisons C-C mettent en jeu un intermédiaire tétracoordiné porteur d'une charge négative sur le bore. La formation d'un adduit affaiblit les liaisons B-C et permet le transfert d'un substituant carboné et de ses électrons. La faiblesse des liaisons B-C permettent la migration.

La migration des groupements alkyles du bore vers O, N et C est stéréospécifique

\* **Exemples**

Carey p. 447

**Transition :** *On a vu qu'on pouvait ajouter des fonctions carbonyles, mais les boranes peuvent aussi s'y additionner.*

### b. Addition des allylboranes

\* **Bilan** (Clayden p. 1286)

\* **Mécanisme** (Clayden p. 1284)

La première étape est la coordination de l'oxygène basique du carbonyle avec le bore, acide de Lewis. Le carbonyle est plus électrophile et la liaison B-C est affaiblie, ce qui rend la migration plus facile. Comme le bore chargé négativement accroît la nucléophilie de la double liaison, celle-ci attaque le carbone du carbonyle. ET à 6 centres. La coupure de la liaison B-O est souvent accélérée par du peroxyde d'hydrogène, comme dans l'hydroboration.

Stéréospécificité : borane E -> anti et borane Z -> syn.

\* **Exemple d'addition diastéréosélective**

Allylborane chiral : Kürti p. 387 : stevastelin B, immunosuppresseur.

## Conclusion

Enolate de bore, Suzuki Kürti

# LO 16

## Réactions radicalaires

**Niveau** : L3

**Prérequis** :

- Réactivité générale en chimie organique
- Bases de chimie orbitalaire
- Cinétique et thermodynamique chimique

**Biblio** : Clayden, ICO, Carey 2, « Les radicaux libres en chimie organique », Fossey, Brückner, Kürti, HP PC

**Plan** :

### **I. Les radicaux**

1. Structure
2. Stabilité
3. Réactivité
4. Formation

### **II. Création de liaison C-C**

1. Réaction de Giese
2. Polymérisation radicalaire
3. Couplage pinacolique

### **III. Fonctionnalisation et interconversion de fonctions**

1. Halogénéation des alcanes
2. Hydrobromation des alcènes
3. Réaction de Sandmeyer
4. Réduction de Birch

### **IV. Défonctionnalisation**

1. Deshalogénéation

## 2. Réaction de Barton McCombie

### Introduction : (Clayden p. 1022, Fosset p. 21)

1900 : mise en évidence des radicaux ; triphenylmethyl de Gomberg

#T : Radical de Gomberg ; dimère inattendu !

1937 : synthèse radicalaire (Hey, Waters, Karash)

#T : Effet Karash -> anti-markovnikov !

Comment comprendre tout ces résultats ? Comment les appliquer à de nouvelles réactions ?

### I. Les radicaux

**Définition** : espèce chimique possédant un ou plusieurs électrons non appariés sur sa couche externe.

Hétéroatomes peuvent porter un électron célibataire (galvinoxyle (O), DPPH (N)) (Fosset p. 51)

Carboradicaux : intermédiaire entre les carbocations et les carbanions. Par exemple, avec la structure...

#### 1. Structure (Fosset p. 39)

##### \*Géométrie du centre radicalaire

La RPE est un excellent moyen de déterminer la structure des radicaux. Ainsi

Triangulaire plan ( $\cdot\text{CH}_3$ ) ou pyramidale ( $\cdot\text{CF}_3$ ) ; linéaire ou coudée. (intermédiaire entre carbocation et carbanion)

Barrière d'inversion très faible  $\sim 4\text{-}8$  kJ/mol, inférieure à celle de l'ammoniac (24,7 kJ/mol) (Carey p. 664)

##### \*Conformation

Forme décalée préférée car recouvrement de la SO avec une liaison C-R

Remarque : Valence shell electron *pair* repulsion (VSEPR) -> *donc pas applicable ici !* (Brückner)

**Transition** : *En effet, ce recouvrement stabilise la SO, mais ce n'est pas le seule effet stabilisant !*

#### 2. Stabilité (Clayden, Fosset)

En effet, radical de Gomberg stable ! alors que l'électron veut s'apparier, donc réagit avec toutes les molécules, d'où un temps de vie court et une stabilité faible. Comment expliquer ceci ?

Deux effets à prendre en compte, les effets électroniques et les effets stériques.

a) **Effets électroniques** : stabilité thermodynamique

##### \* Hyperconjugaison (Clayden p 1026)

On vient de voir l'hyperconjugaison. En effet, stabilisation augmente : primaire, secondaire, tertiaire.

##### \* Groupements électro-donneurs ou attracteurs (Clayden p 1026, Fosset p. 55)

Les deux stabilisent les radicaux ! Et si deux groupements ? Pas d'additivité des effets. Effet

antagoniste et captodatif. Attracteur stabilise la SOMO qui interagit plus fortement avec un donneur (synergie) mais qui réagira moins avec un attracteur (antagoniste). Exemples.

\* **Mésomérie** (Fosset p. 55, Clayden p 1026)

Stabilisation par système  $\pi$  adjacent. La stabilisation par effet allylique et benzylique est aussi expliquée par diagramme d'interaction orbitale identique à celui de l'hyperconjugaison. Ici, les effets sont très importants car les orbitales du système  $\pi$  sont généralement nombreuses et énergétiquement proches de l'orbitale portant l'électron célibataire. Aussi avec hétéroatome.

C'est surtout cet effet qui explique l'existence de radicaux stables ( $t > 10^{-3}$ s), mais pas suffisant pour expliquer radicaux persistants (TEMPO, solide stable !)

**b) Effets stériques** : stabilité cinétique (Fosset p. 55, Clayden p 1026)

Radical protégé de l'attaque. (NB : radical avec N,O moins stables) -> radicaux persistants ( $t > 10^{-3}$ s)

TEMPO... et on explique que le radical de Gomberg n'est pas plan mais hélicoïdal, donc carbone protégé et dimérisation pas sur le carbone mais sur le phényle !

**Transition** : *Cette dimérisation est un exemple de la réactivité des radicaux, étudions la plus en détail!*

3. **Réactivité** (Clayden)

SO : semi-occupée, interagit avec HO d'un nucléophile, BV d'un électrophile, SO d'un radical.

Comportement électrophile, SO Basse en énergie (groupement attracteur)

Comportement nucléophile, SO Haute en énergie (groupement donneur)

**Transition** : *Cette réactivité peut servir à créer d'autres radicaux et nous allons voir la formation de ces espèces.*

4. **Formation** (Clayden)

\* **Homolyse de liaison faible**

Liaison symétrique et faible. Photochimique ou chauffage. Ex :  $\text{Br}_2$ , peroxyde de benzoyle, AIBN  
Attention, UV décompose de nombreux composés organiques dont l'ADN de la peau !

\* **Transfert monoélectronique**

Ammoniac liquide et Na ; Benzophénone et Na pour distiller THF (p. 1030)

\* **Transfert de radicaux**

Transfert : peroxyde de benzoyle, AIBN

**Transition** : *AIBN souvent utilisé comme amorceur de réactions radicalaires comme nous allons le voir avec la prochaine réaction..*

## II. Création de liaison C-C

### 1. Reaction de Giese (Fossey p. 241)

#### a) Addition sur une oléfine

Réaction en chaîne : écrire toutes les étapes avec AIBN et  $\text{HSnBu}_3$

Exemples : [tableau dans le Fosset](#)

#### b) Fermeture de cycle

**Transition :** *Ainsi les radicaux permettent des radicalisations en chaînes qui vont être très exploitées comme la polymérisation.*

### 2. Polymérisation radicalaire (ICO p222-227, HP)

Fournissent la moitié des tonnages mondiaux de polymères.

#### \* Principe

Comme initiateur, on utilise l'oxygène et le peroxyde de benzoyle.

Comme monomère, éthylène, styrène, chlorure de vinyle.

#T : Mécanisme (HP)

\* **Copolymérisation (ABS)** : on explique en réutilisant la réactivité des radicaux. Un radical en alpha du phényle sera nucléophile et attaquera sur l'acrylonitrile qui de part le groupe nitrile est plus électrophile qu'une autre molécule de styrène. Puis le radical créé en alpha du groupement nitrile sera électrophile à cause du caractère attracteur du nitrile et attaquera donc préférentiellement sur le styrène plus nucléophile qu'une autre molécule d'acrylonitrile.

**Transition :** *Terminaison aléatoire, polydispersion. En effet, étape de couplage radical-radical peut être rare car radicaux tellement réactifs !*

### 3. Couplage pinacolique (ICO, Clayden p1031 et 1032, Carey 2)

#### \* Couplage pinacolique

Mécanisme (Clayden) ; Métal nécessaire pour vaincre la répulsion anion-anion. Exemple (ICO avec acétone p. 579, Mg et avec Ti pour antileucémique p. 580)

*Or rare qu'avec le titane on s'arrête au diol, en général on réduit : réaction suivante.*

#### \* Réaction de Mac Murry

Exemple : [ICO avec carotène p. 622](#)

*On a vu des exemples sur les cétones mais c'est la même chose pour les esters.*

#### \* Réaction acyloïne = $\alpha$ -hydroxyl-cétone

Mécanisme : [Clayden](#). Piégeage avec chlorure de triméthylesilyl

Très intéressant pour la formation de cycles à 4 chaînons : l'énergie récupérée par l'appariement de deux électrons lors de l'étape radicalaire-radicalaire compense largement la tension qui résulte de la formation du cycle.

Exemples : [Carey 2 p. 264 \(Grand et petit cycles\)](#)

**Transition :** *On a vu qu'on pouvait changer de fonction : ester -> acyloïne*

### III. Fonctionnalisation et interconversion de fonctions

#### 1. Halogénéation des alcanes (Clayden)

Important pour l'industrie car une des rares réactions qui permet de préparer des composés contenant des groupes fonctionnels à partir d'alcane.

**\* Mécanisme réactionnel**

Exemple du dichlore sur le méthylpropane. Deux produits obtenus expérimentalement !

**\* Régiosélectivité**

Diagramme Cl<sub>2</sub>. Explication avec force des liaisons. H<sub>tert</sub> plus réactif mais que un, apparaît dans la statistique. Cl pas très sélectif.

Diagramme Br<sub>2</sub>. Sélectivité beaucoup plus forte.

*Conséquence du postulat de Hammond ! (Cl : exothermique, Br : endothermique). On peut même avoir addition régiosélective en alpha d'une double liaison.*

**\* Substitution allylique**

Mécanisme (Brückner) et exemple

**Transition :** *On peut également additionner directement du brome sur l'alcène.*

#### 2. Hydrobromation des alcènes (ICO p. 192-194)

Mécanisme et exemples (Karash, Markovnikov) ; On a expliqué l'expérience d'intro.

**Transition :** *On peut également bromer sur un cycle aromatique de façon univoque et sans polybromation.*

#### 3. Réaction de Sandmeyer (Kürti p395, Brückner p189, ICO p. 331)

Mécanisme et exemples.

**Transition :** *Ainsi on peut mettre des fonctions intéressantes sur ces aromatiques qui présentent une réactivité intéressante dans l'ammoniac liquide.*

#### 4. Réaction de Birch (ICO p 334 et 219)

Mécanisme et exemples. Influence du substituant.

Cette réaction est précieuse car fournit des diènes non conjuguées difficiles à obtenir autrement ; des

éthers d'énols précurseurs commodes qui sont non stockables car s'isomérisent en cétone alpha-bêta-éthyléniques ; la coupure de la liaison la plus riche en électrons conduit à un alcène stéréochimiquement pur.

**Transition :** *Nous avons vu comment introduire ou changer de fonction, on peut également les supprimer.*

## **IV. Défonctionnalisation**

### 1. **Déshalogénéation** (ICO p374, Clayden)

Mécanisme. Valeurs des énergies de liaison mises en jeu. On n'utilise pas de peroxyde car trop réactif, arracherait tous les protons, donc plutôt AIBN stabilisé par des groupements attracteurs. Exemples avec  $\text{NaBH}_4$  pour éviter quantité stœchiométrique d'étain, toxique.

**Transition :** *on peut également enlever d'autres hétéroatomes, comme des groupes carbonyles.*

### 2. **Réaction de Barton-McCombie** (Kürti p47, Brückner p34)

Mécanisme et exemples.

## **Conclusion**

Transparent bilan.

Bilan : large gamme de réaction, conditions douces, pas besoin de protection, sélective.

Utilisés en industrie : polymère, auto-oxydation du cumène pour produire phénol.

Radicaux nocifs des cellules ; protection vitamine E (radical stable) et C, puis régénéré par C qui est dégradé. (Clayden p. 1024)

# LO 17

## Réactions faisant intervenir des carbanions

Niveau : L2

Prérequis : - contrôle thermo/cinétique  
- Notion de stéréochimie/sélectivité  
- Acido/basicité

Biblio : Vollhardt, ICO, Carey T2, Clayden, Bruckner, TD PC

Plan :

### I. Les organométalliques

1. Synthèse
2. Réactivité

### II. Les énolates

1. Synthèse
2. Réactivité

### III. Carbanion en $\alpha$ d'hétéroatome

1. Ylure de phosphore
2. Ylure de soufre

## **Introduction : ICO 154**

Définition de carbanion : espèce anionique dont la charge est portée par un atome de carbone trivalent. Le premier carbanion isolé par Meisenheimer en 1902. Carbanion toujours associé à un métal.

On peut trouver des carbanions dans deux cas :

### - C-M

La liaison est polarisée à caractère ionique. De manière générale, l'énergie de toutes les liaisons carbone-métal est faible à très faible : 247 kJ/mol pour MeLi (autres valeurs : [Elschenbroich p. 11](#)) [ICO p. 504](#)

Diagramme orbitalaire de C-Li : les réactions qui impliquent l'orbitale pleine se produiront sur le carbone plutôt que sur le lithium. Le même raisonnement peut être fait sur les organomagnésiens. De plus, on peut dire qu'elle ressemble aux orbitales du carbone, donc au doublet libre du carbone. Donc formellement, les organométalliques se comporteront comme des carbanions. [Clayden 210](#)

### - Déprotonation

Plusieurs facteurs interviennent dans la stabilité de telles espèces. Plus le pKa est faible, plus le carbanion associé est stable.

Les carbanions interviennent dans la synthèse de liaison C-C et C=C. Ils se retrouvent dans de nombreuses réactions en chimie organique. Nous allons nous intéresser ici à trois grandes classes de réactifs carbanioniques et à leur réactivité.

## **I. Les organométalliques**

C-M polarisée, d'où trois systèmes R-Li, RMgX, R<sub>2</sub>CuLi

### **1. Synthèse**

Rappel. Conditions ([HP](#), [TD](#),...)

Addition oxydante : Organomagnésien [ICO p. 368](#)

Echange halogène-métal : Organolithien [ICO p. 518-519](#)

Organocuprate lithié [Vollhardt 793](#)

### **2. Réactivité**

#### a. **Basicité**

Ce sont des bases fortes en général pKa>50

Synthèse de la LDA ([ICO p. 476](#)). Base forte encombré très utilisée en chimie organique.

Exemple : E2 chimiosélective en partant d'un époxyde ([Brückner p. 131](#))

Base non nucléophile, donc n'attaque pas l'époxyde, font juste l'E2.

## **b. Nucléophilie**

### **\* Substitution nucléophile**

Sur un dérivé halogéné, S<sub>N</sub>2 [ICO 536](#)

Sur un époxyde, attaque sur le C le moins substitué [ICO 541](#)

### **\* Addition nucléophile**

Sur un carbonyle, obtention d'alcool ([ICO p. 597](#))

Sur un carbonyle αβ insaturé. [TD 513](#), [Clayden 235](#), [JCE 86 p. 92](#)

Explication : Contrôle de charge/orbitaire

## **II. Les énolates**

### **1. Synthèse**

Enolates cinétiques/thermodynamiques. [Carey T2 8](#)

#### **Conditions favorisant énolate cinétique :**

Base forte en excès, base encombrée, température basse, temps court

#### **Conditions favorisant énolate thermodynamique :**

Base en défaut, température élevée, temps long.

### **2. Réactivité**

Deux sites réactifs possibles C/O alkylation.

Dans le cadre de cette leçon, on étudie la C-alkylation. On s'intéresse à une réaction en particulier.

#### **La condensation aldolique ([Carey T2](#))**

Bilan

Mécanisme

Application : Collagène [Vollhardt 781](#)

#### **La condensation aldolique croisée ([Carey T2](#))**

Problème : 4 produits possibles

Solutions : [Clayden 700](#)

- Il faut qu'un des partenaires soient non énolisable et plus électrophile que le partenaire énolisable. Exemple : aldehyde aromatique.
- Utilisation des équivalents spécifiques d'énol : intermédiaires qui ont même réactivité que les énols mais qui sont assez stables pour pouvoir être préparés avec de bons rendements à partir du composé carbonylé sans aucune réaction d'aldolisation (énolate de lithium, de bore, éther d'énol silylés). Exemple : synthèse de la manicone.

**#T :** [Prostaglandine](#), [Vollhardt 797](#)

**Transition :** Or on a vu une utilisation de carbanion stabilisé par mésomérie. Comme on a vu en intro,

*on peut aussi stabiliser avec des hétéroatomes en  $\alpha$*

### III. Carbanion en $\alpha$ d'hétéroatome

#### 1. Ylure de phosphore Clayden 815, Carey T2

##### **Structure.**

Synthèse des ylures.

Classification : stabilisé ou non stabilisé

##### **Réaction de Wittig (PN 1979).**

Grand intérêt dans la formation stéréosélective de liaison C=C. Mécanisme supposé.

##### **Stéréosélectivité.**

Stabilisé  $\rightarrow$  E

Non stabilisé  $\rightarrow$  Z

##### **Application**

Synthèse du bombycol : phéromone femelle du ver à soie. Clayden

Synthèse d'un précurseur de la prostaglandine (ICO p. 616)

Synthèse de la Vitamine A1 (Vollhardt p. 750)

#### 2. Ylure de soufre Carey T2, Clayden

##### a. Ylure de sulfoxonium Bruckner 308, Clayden 1259

##### \* Synthèse Clayden 1259 et 1265

Utilisation des sels de Meerwein ou H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ou m-CPBA ou NaIO<sub>4</sub> pour sulfonium

##### \* Réaction sur un carbonyle

Formation d'un époxyde. Clayden 1259, Bruckner 312

Clayden p. 1259 : synthèse d'un  $\beta$ -bloquant

##### \* Réactivité sur un carbonyle $\alpha\beta$ insaturé.

Bilan sur un exemple simple Clayden p. 1258

Mécanisme sur exemple Clayden p.1258

##### **Discussion**

Cyclisation très facile car atomes très proches. Facteur entropique très fort.

## **b. Ylures de sulfoxonium**

\* **Synthèse** Clayden 1259 et 1265

S<sub>N</sub>2 sur DMSO, m-CPBA ou H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pour sulfoxonium

\* **Réactivité sur un carbonyle  $\alpha\beta$  insaturé.**

**Bilan sur un exemple simple** Clayden p. 1261

**Mécanisme sur exemple** Clayden p. 1261

**Discussion** Clayden p. 1260

Pourquoi l'ylure stabilisé préfère-t-il réagir avec la double liaison ? Pour le comprendre, considérons d'abord la réaction d'un ylure simple non stabilisé avec une cétone insaturée. L'énone possède deux sites électrophiles. L'attaque la plus rapide est l'attaque directe 1,2. Cette étape est irréversible, et la substitution ultérieure du groupe partant sulfure par l'alcoolate donne un époxyde. Le fait que le cyclopropane serait éventuellement plus stable est sans importance : l'époxyde se forme plus vite et est donc le produit cinétique. Avec un ylure stabilisé, l'addition directe sur le groupement carbonyle est probablement la plus rapide mais les produits de départ sont assez stables pour que la réaction soit réversible et l'ylure de sulfonium est à nouveau expulsé avant que l'époxyde ait le temps de se former. Pendant ce temps, une partie de l'ylure s'additionne en 1,4. Elle est plus lente mais énergétiquement plus favorisée par que la nouvelle liaison C-C se fait aux dépens de la liaison  $\text{Pi C=C}$  faible plutôt qu'aux dépens de la liaison  $\text{Pi C=O}$  forte et elle est donc irréversible. Cyclopropane, produit thermodynamique.

## **Conclusion**

Bilan

ICO 225 : polymérisation

# LO18

## Eliminations en chimie organique

**Niveau** : L2

**Prérequis** :

**Biblio** : ICO, Vollhardt, Clayden, Carey I, Rabasso, Brückner, lire le Isaac !, modèle moléculaire

**Plan** :

I. **Les différents mécanismes de la bêta-élimination**

1. Mécanisme bimoléculaire E<sub>2</sub>
2. Mécanisme unimoléculaire E<sub>1</sub>
3. Mécanisme unimoléculaire E<sub>1cb</sub>

II. **Orientation et sélectivité**

1. Orientation
2. Régiosélectivité
3. Séréosélectivité

III. **Utilisation en chimie organique**

1. Eliminations régiosélectives
2. Elimination de Peterson

## Introduction :

#T1 : Introduction (ICO p. 365, Brückner p. 117)

Définition : deux atomes ou groupes d'atomes partent X et Y.

Si X et Y sur le même atome : alpha (carbène)

Si X et Y sur atomes adjacents : bêta

Si X et Y sur atomes séparés par un atome : gamma.... (cycloalcane)

(Etats de transition acyclique (déshydratation, crotonisation, ammonium quaternaire Hoffmann) cycliques (Peterson, aldolisation, Tschugaev),...)

Exemple industriel : néoprène

Voilà un produit (Y,H), il y a trois façons de l'éliminer : ....

### I. Mécanismes de la bêta-élimination

#### 1. Mécanisme bimoléculaire E2

##### \* **Expérience**

#T2 : S<sub>N</sub>2 et E2 (Vollhardt p.257)

On voit un autre produit que substitution ; de par la définition on a bien une bêta-élimination. On va l'étudier.

##### \* **Etude cinétique**

Exemple : bromure d'éthylphényl + ethanoate (Isaac p. 556)

Cinétique d'ordre 2. Donc halogénure et base dans l'ET

Influence des groupes partants : meilleurs ils sont, plus rapides sont les éliminations, donc la liaison carbone-groupe partant est partiellement rompue dans l'état de transition

Effet isotopique : On remplace H par D et on regarde l'influence. D deux fois plus lourd, donc liaison plus dure à casser :  $k_D$  pas le même que  $k_H$ . Donc la rupture de la liaison carbone-hydrogène intervient dans l'étape cinétiquement déterminante, donc dans l'état de transition correspondant.

#T3 : Effet isotopique Isaac p. 563 Clayden p.486

Conformation : Exemple du cyclohexane substitué suivant que H en anti ou pas, réaction rapide ou lente, donc attaque antipériplanaire.

#T4 : Attaque en anti pour E2 (Rabasso p.157, Clayden p. 493)

Avec cyclohexane + **modèle moléculaire**

##### \* **Mécanisme**

Mécanisme concertée : attaque de la base, déprotonation, départ du groupe partant, formation de la double liaison lors du même acte élémentaire.

Profil énergétique

#T5 : mécanisme avec orbitale (Brückner p.132, Vollhardt p. 255)

**Transition** : Effet isotopique :  $e = k_H/k_D$  avec exemple,  $e=1$ . Donc autre mécanisme limite

## 2. Mécanisme unimoléculaire E<sub>1</sub>

### \* Expérience

Exemple : bromure tertiaire donne avec MeO S<sub>N</sub> (80 %), E (20%) (Vollhardt p. 255)  
Compétition S<sub>N</sub> et E

### \* Etude cinétique

v fonction de la concentration en halogénure seulement. Même ECD que pour S<sub>N</sub>1 (Vollhardt).

### \* Mécanisme

#T6 : Elimination E1 (Brückner p. 137)  
Profil + mécanisme + orbitales

### \* Application : déshydratation des alcools

E1 explique la réactivité (Carey p.383)

**Transition** : Ici on a vu que proton part en premier mais c'est pas tout le temps le cas.

## 3. Mécanisme unimoléculaire E<sub>1cb</sub>

### \* Expérience

Exemple : crotonisation (Clayden p. 496)

Méthode de choix pour les énones

Or OH pas groupement partant et nucléophilie pas exacerbée comme en acide !

### \* Etude

(Attention, il y a trois façons de décrire une E1cb suivant quelle étape est limitante !)

Ici, on a v = substrat \* base comme E2 ! Mais pas d'effet isotopique ! Comment expliquer ça ? (Isaac et Clayden)

### \* Mécanisme

Mécanisme. On a le départ de HO<sup>-</sup> qui est l'ECD, d'où l'absence d'effet isotopique. On devrait avoir v = carbanion ! Mais comme la première étape est un équilibre, on peut exprimer carbanion en fonction de K, substrat et base. On retrouve les résultats expérimentaux.

Dire que profil énergétique pareil mais état de transition : deux carbones tétraédriques (faire attention pour énones, car il y a mésométrie et donc planéité)

### \* Applications

Protection en synthèse peptidique.

#T7 : Déprotection du Fmoc (Clayden p. 496)

(Pipéridine 20 % dans le DMF)

**Bilan** : état de transition variable : on a vu que des mécanismes limites !

#T8: Etat de transition variable (Isaac p. 554, Carey I p. 372)

**Transition** : On a vu qu'on obtient différents alcènes (substitués ou peu substitués) suivant le mécanisme. Comment se traduit le mécanisme sur le type de produit obtenu.

## II. Sélectivité et orientation

Pour expliquer la sélectivité et l'orientation, on va se placer sous contrôle cinétique, en effet, réaction pratiquement irréversible sauf pour E1 car passage par un carbocation.

### 1. Orientation

#T15 : Tableau récapitulatif

Mécanisme limite	E1	E2	E1cb
Etat de transition			
Nucléofuge	Très bon	Bon	Mauvais
Acidité du proton	faible	moyenne	Forte
Substituant (Clayden p. 500)	tertiaire	Secondaire/primaire	Primaire/conjugué
Base (Clayden p. 500)	faible	forte	très forte
Solvant (Reichardt p. 144)	Polaire (séparation de charges)	Peu polaire (dispersion de charges)	Polaire (séparation de charges)

### 2. Régiosélectivité (ICO p. 362-363)

Problème de régiosélectivité car souvent un groupe partant et plusieurs protons qui peuvent s'éliminer !

#### \* Substrat

#T9 : Régiosélectivité (ICO p. 362 ou carey)

Tableau sur les différents groupements partants (E2 ou E1cb).

#### - E2

On passe par l'état de transition le plus bas en énergie. Comme celui-ci contient un fort caractère de double liaison, il sera d'autant plus bas en énergie que le produit sera bas en énergie. Donc on forme l'alcène le plus substitué.

#### - E1cb

L'étape qui va déterminer la régiosélectivité est la déprotonation. C'est la première étape. Elle sera d'autant plus rapide que le proton est facile à arracher, accessible et qu'il y aura de protons équivalents (statistiques). L'IR sera d'autant plus stabilisé que le carbanion est moins substitué Ce qui mène à l'alcène le moins substitué.

**#T10 : Régiosélectivité** (Clayden p. 490) : chemin réactionnel + exemple  
Profil énergétique E1 pour expliquer. Pour E1, on est en cinétique et comme caractère fort de double liaison, on peut raisonner sur le produit.

### - E1

L'étape qui détermine la régiosélectivité est la déprotonation, donc la deuxième étape. On passe par l'état de transition le plus bas en énergie. Comme celui-ci contient un fort caractère de double liaison, il sera d'autant plus bas en énergie que le produit sera bas en énergie. Donc on forme l'alcène le plus substitué.

**Zaitsev** : si dans l'état de transition d'une beta-élimination le degré de formation de double liaison est marquée, alors l'alcène majoritaire est le plus substitué (E1, E2) ; règle empirique, qu'on peut généraliser à plus stable.

**Hofmann** : si dans l'état de transition d'une beta-élimination le degré de formation de double liaison est négligeable, alors l'alcène majoritaire est le moins substitué (E1cb). Est le moins stable.

### \* Base

Pour toutes les éliminations pareil : encombré, le moins substitué  
Pas encombré, le plus substitué

**#T11 : Role de la base** (ICO p.375)

**Transition** : On va voir où se place la double liaison, maintenant dans quelle forme est l'est

## 3. Séréosélectivité

### \* Stéréosélectivité E1 :

**#T12 : Stéréosélectivité** (Clayden p. 488) : chemin réactionnel + exemple

On regarde la deuxième étape, celle où la stéréosélectivité sera fixée. Contrôle cinétique -> Etat de transition le plus bas en énergie est le plus stable -> Caractère de double liaison marquée -> on peut raisonner sur le produit -> l'ET le plus bas sera celui qui mène l'alcène où la gêne stérique est minimisée. (Pas toujours E !! dépend de la nature des substituants).

### \* Stéréosélectivité E1cb :

On regarde la deuxième étape, celle où la stéréosélectivité sera fixée. Contrôle cinétique -> Etat de transition le plus bas en énergie est le plus stable -> gêne stérique minimisée.

Pas beaucoup de stéréosélectivité. Exemple : croto (Gêne stérique, stable), avec ammonium (Isaac p. 574)

### \* Stéréospécificité E2 :

Attaque en anti contrôle la stéréosélectivité

**#T13 : Stéréospécificité** (Clayden p. 491) : ex avec deux dia

Solvant peut inverser et faire syn (ET à 6 centres si solvant peu dispersant : la base et le cation sont peu séparés et se coordinent aux proton et groupe partant)

#T14 : Stéréospécificité (Carey p. 383)

**Transition :** *Souvent mélanges, dure d'avoir un mécanisme, on va voir comment on peut résoudre ces problèmes en synthèse.*

### III. Application en chimie organique

#### 1. Elimination régiosélective

#T16 : Application (Rabasso « Chimie organique » p. 159)

On a le choix entre deux produits, pour avoir le moins stable, on met un très bon nucléofuge et ensuite une base forte pour être sûr d'avoir une E2.

**Transition :** *E2 encore mais donne différent produit suivant les conditions*

#### 2. Elimination de Peterson

1968 a réussi à contrôler la stéréosélectivité.

#T17 : Application (Kürti p. 344)

### Conclusion

Elimination toujours en compétition substitution, donc à bien connaître si on en veut pas et si on en veut bien les maîtriser. Alpha-terpineol (Vollhardt à la flexcam) plusieurs régioisomères. Difficile à contrôler mais si oui servent bien (Corey-Winter). Autre réaction Julia

# LO19

## Oxydation en chimie organique

**Niveau** : L3

**Prérequis** :

- Oxydation/réduction en chimie générale
- Réactivité en chimie organique
- Sélectivité d'une réaction

**Biblio** : Clayden, ICO, Brückner, Carey T2, Vollhardt (3<sup>e</sup>), Rabasso Hetero

**Plan** :

- I. **Oxydation des alcools**
  1. Oxydation par les dérivés chromiques
  2. Oxydation ménagée
- II. **Oxydation des alcènes**
  1. Epoxydation
  2. Dihydroxylation
- III. **Coupures oxydantes**
  1. Clivage oxydant des diols
  2. Ozonolyse
  3. Oxydation de Baeyer-Villiger

## Introduction :

Définition des DO connus en chimie minérale. Exemple avec le chrome

Délicat en chimie organique : l'oxydation se fait sur une partie restreinte de la molécule.

Bien préciser la difficulté (degré d'oxydation sur un alcane -II et -III !)

On utilise les classes d'oxydation. ([Brückner 488](#))

**#T1 : Classes d'oxydation en chimie organique** ([Clayden p. 36](#))

Classes en chimie organique, nombre de liaisons avec hétéroatomes, dans une classe, même réactivité

On se limitera aux oxydations du carbone

Intérêt industriel

**#T2 : Intérêt industriel** ([Weissermel p. 287](#))

Acétone produit par procédé Wacker (propène) dès 1964 ; Ethanol par hydratation catalytique de l'éthylène (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, SiO<sub>2</sub>), ou indirecte (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, passage par ester sulfurique) ;

Formaldéhyde par deshydrogénation catalytique

## I. Oxydation des alcools

### 1. Oxydation par les dérivés chromiques

#### \* Principe

Oxyder un alcool en aldéhyde ou acide !

#### \* Bilan

Réactif de Jones

Oxydation du cyclohexanol [HP 611](#)

\* **Mécanisme** [Bruckner 494](#) ; [ICO 410](#)

#### \* Application

Ethylotest (oxydation de l'éthanol) [Vollhardt 302/294](#) ; [ICO 411](#)

\* **Autres oxydants** [ICO 412](#)

Réactif de Collins :

Dès 1953, Sarett a démontré l'intérêt du complexe anhydre chromique-pyridine pour oxyder sélectivement les substrats sensibles aux milieux acides, mais la procédure expérimentale la plus populaire utilisant ce réactif est celle de Collins qui supprime la nécessité de préformer le complexe avec tous les risques d'autinflammation que cela comporte. Cette procédure consiste à ajouter successivement l'anhydride chromique, puis l'alcool à une solution de pyridine dans le DCM. En fin de réaction, une simple filtration suffit. Respecte les fonctions labiles en milieu acide et oxyde les alcools primaires avec une bien meilleure sélectivité que le réactif de Jones mais il représente l'inconvénient de devoir être utilisé en gros excès. Donc coûteux et très peu écologique.

## PCC

Le PCC peut lui être utilisé dans un rapport proche de la stœchiométrie. Il est préparé par addition de pyridine à une solution de trioxyde de chrome dans HCl 6M, le solide est alors filtré et mis en suspension dans du dichlorométhane. Incompatible avec les substrats ou produits labiles en milieu acide mais pas avec les acétals du fait de l'absence d'eau.

#T3 : Oxydation à l'aide de PCC (ICO p. 409)

Touche pas à l'acétal sensible en milieu acide !

## PDC

Préparé par addition de pyridine à une solution aqueuse à 50% en masse de trioxyde de chrome. Après dilution dans l'acétone, on filtre et sèche le précipité. Utilisé en suspension dans le DCM ou DMF.

Dans le DCM, comme PCC mais quasi-neutralité, donc compatible avec fonctions très labiles en milieu acide.

Dans le DMF, pouvoir oxydant beaucoup plus marqué et les alcools primaires non allyliques sont oxydés en acide

#T3 : Oxydation à l'aide de PCC (ICO p. 409)

Touche pas à l'éther d'énol !

**Transition :** *Le chrome est un élément toxique et polluant que l'on utilise de moins en moins*

## 2. Oxydation ménagée

### a. Oxydation de Swern

Elle permet d'oxyder les alcools primaires en aldéhydes sans risque de suroxydation : les alcools secondaires sont oxydés en cétones.

\* **Bilan** (Carey T2 622)

\* **Mécanisme** (Brückner 498)

\* **Application**

Kürti 451

\* **Limites** (Rabasso 190, ICO 412)

- Utilisation de la Et<sub>3</sub>N qui peut épimériser un centre stéréogène en alpha du groupement carbonyle que l'on veut créer.

- Conditions opératoires : excès d'électrophile nécessaire (2 à 2,5 équivalents) ; -78°C, production de CO très toxique, de diméthylsulfure très malodorant

**Transition :** *cet excès d'électrophile n'est pas nécessaire pour l'oxydation au réactif de Dess-Martin*

## b. Oxydation de Dess-Martin (Brückner 499, Rabasso 190)

Le réactif de Dess-Martin permet l'oxyder un alcool en dérivé carbonyle il est couramment utilisé pour oxyder les alcools primaires en aldéhyde mais il existe aussi de nombreux exemples d'oxydation d'alcool secondaires en cétone.

\* **Bilan** [Brückner 499](#)

\* **Mécanisme** ([Brückner 499](#))

\* **Remarques**

Cette réaction n'est pas faisable avec l'oxydation de Swern (Et<sub>3</sub>N induit une élimination E2 qui conduit à une cétone alpha-bêta insaturée) [Brückner 499](#)

\* **Avantages** [Rabasso 190](#)

Large gamme de solvant

Conditions douces (pas de risques d'épimérisation)

Conditions opératoires plus simples à mettre en œuvre.

**Transition** : réaction où l'on a fait intervenir le départ d'un hydrogène, on peut également ajouter un atome d'oxygène (la classification du Rabasso)

## II. Oxydation des alcènes

### 1. Epoxydation

#### a. Principe

Les agents d'époxydation les plus couramment utilisés sont les peracides ([Clayden](#))

\* **Bilan sur un exemple simple** [Clayden p. 508](#)

\* **Mécanisme**

\* **Discussion** [Clayden p. 508](#)

Les alcènes les plus substitués s'époxydent le plus vite. Effets électroniques des substituants.

Remarque : dans le corps, des enzymes catalysent des réactions d'oxydation des alcènes pour les rendre plus polaires et donc solubles dans l'eau. Passent par époxydes, très réactifs qui endommagent ADN !

\* **Exemple concret**

[Kürti p. 363](#) : synthèse de l'isopentenylpaxiline. Epoxydation diastéréosélective sur la face la moins encombrée.

[JD 21](#) : époxydation sélective de la carvone

**Transition** : Les peracides peuvent réagir sélectivement sur la double liaison la plus riche en électrons (la HO la plus haute en énergie).



## b. Régiosélectivité (ICO 204)

### \* Bilan

Exemple de la carvone JD 22

### \* Remarque

On peut utiliser d'autres réactifs pour favoriser l'époxydation sur l'autre double-liaison (JD 21).  
Eventuellement Clayden 507

**Transition :** *ici le cycle bloquait le nombre de produits possibles mais que se passe-t-il sur une molécule linéaire ?*

## c. Diastéréospécificité (Clayden 507)

Exemple du trans et cis-stilbène. Attaque en cis !

**Transition :** *mais on a toujours un racémique car peut attaquer en cis soit en dessous soit en dessus.*

## d. Enantiosélectivité : époxydation de Sharpless (Clayden 1239)

Réaction de Sharpless pour les alcools allyliques. Lorsque cette réaction a été découverte en 1981, elle était de loin la meilleure réaction asymétrique connue.

### \* Bilan

### \* Mécanisme

Cette réaction utilise du titane sous forme du tétraisopropylate de titane auquel on ajoute un ligand chiral, le tartrate de diéthyle. Fonctionnement exact de la réaction a fait l'objet de nombreuses recherches. [Modèle moléculaire + transparent interactif](#)

### \* Applications

ICO 207

**Transition :** *On a ajouté un atome d'oxygène, on peut en ajouter un second.*

## 2. Dihydroxylation

### a. Antihydroxylation

On va utiliser les époxydes formés. Le traitement des oxacyclopropanes par l'eau en présence d'une quantité catalytique ou de base provoque l'ouverture du cycle ce qui aboutit à des diols vicinaux en anti.

\* **Bilan**

\* **Mécanisme** (HP 2<sup>e</sup> année, considérée comme acquis ?), Vollhardt 506

\* **Diastéréospécificité**

Vollhardt 506

\* **Applications** (Carey T2 637)

**Transition** : *Et comme avoir une synhydroxylation ??*

### b. Synhydroxylation ICO 208

\* **Bilan**

**#T5** : Oxydation de l'alcène à l'aide de  $\text{KMnO}_4$  (Carey 2 p. 625)

Mais sous produit de sur-oxydation !!

\* **Discussion**

Potentiel standard.

Les rendements en cis-diols dépassent rarement 50% du fait de la formation de produits de suroxydation, allant de l'alpha-hydroxycétone aux produits de coupure de l'alcène en deux fragments. Les conditions opératoires permettent d'améliorer le rendement sont une température plutôt basse (0 à 10°C), un temps de réaction très bref (<5 min) et l'emploi d'une solution oxydante diluée (à 1%), une condition rarement applicable dans une synthèse à grande échelle.

Cette très ancienne réaction devrait tomber en désuétude par suite des énormes progrès réalisés dans l'emploi de l'osmium VIII.

\* **Bilan**

**#T5** : Oxydation de l'alcène à l'aide de  $\text{OsO}_4$  (ICO 211)

\* **Discussion**

S'additionne lentement mais quasiment quantitativement sur les doubles liaisons et l'ester cyclique peut être isolé. Syn-addition parfaitement stéréospécifique.

Mais très coûteux, volatil (130°C), extrêmement toxique (0,002 ppm). D'où quantité catalytique et réoxydant (hydroperoxyde de tertbutyl, oxydes d'amines, le chlorate de baryum, le ferricyanure de potassium (actuellement le meilleur d'entre eux).

Cycle catalytique (Bruckner 502)

\* **Diastéréospécificité**

Addition syn.

\* **Enantiosélectivité**

Ligands chiraux. ICO 211, Rabasso 223

### \* Applications

Synthèse de médicaments anti-tumoraux [Vollhardt 508](#)

**Transition :** *Pour oxyder davantage, il faut avoir une rupture d'une liaison C-C*

### 3. Procédé Wacker

#T6 : Procédé Wacker ([Astruc, Campagne 260](#), [Perrin 232](#))

### \* Bilan

### \* Mécanisme

### \* Discussion

Le principe consiste à réoxyder le palladium in situ à l'aide de  $\text{CuCl}_2$ .

Un procédé similaire a été développé avec des complexes de platine mais leur utilisation reste limitée car onéreux, toxique, plus dur à manipuler.

**Remarque :** si le procédé Wacker a longtemps été réservé à l'obtention d'acétaldehyde (dont 70% transformé par oxydation en acide acétique), il est devenu un outil de synthèse : les conditions opératoires sont souvent très douces, ce qui permet l'oxydation de composés fonctionnalisés

## III. Coupures oxydantes

### 1. Clivage oxydant des diols [Carey 647](#), [Bruckner 505](#)

L'oxydation d'acide vicinaux par l'acide periodique conduit à un clivage sélectif de la liaison C-C.

### \* Bilan [Carey 644](#)

### \* Discussion

Le réactif le plus couramment utilisé pour ce clivage oxydant est l'ion periodate : l'iode VI initialement présent est réduit en iode III.

On pense que la fragmentation passe par un adduit cyclique.

Le tétraacétate de plomb est un réactif de remplacement du periodate pour le clivage de glycols ayant une faible solubilité dans le milieu aqueux utilisé pour les réactions des periodates.

### \* Applications

Peuvent tous deux être appliquées en synthèse en vue de créer des cycles de taille moyenne lorsque le diol se trouve à la jonction de deux cycles.

Réaction importante dans la chimie des sucres.

**Transition :** *On peut directement cliver la double liaison  $\text{C}=\text{C}$  (par exemple, avec  $\text{KMnO}_4$  concentré)*

### 2. Ozonolyse

Le réactif est de l'ozone qui permet une coupure oxydante des liaisons  $\text{C}=\text{C}$  qui, selon les traitements peuvent mener à un grand nombre de produits.

### \* Bilan [Carey](#)

Avec les différents traitements possibles

En pratique,  $-78^{\circ}\text{C}$ , bullage de  $\text{O}_2$  contenant 3% de  $\text{O}_3$ ; lorsque la solution est bleue persistant, on entame la deuxième partie de la réaction. [Vollhardt 503](#)

\* **Mécanisme** [Bruckner 460](#)

Cycloaddition 1,3 dipolaire ; fragmentation (hyperoxyde, ozonide secondaire) ; réaction rédox (brise la liaison O-O)

\* **Applications**

Attaque sur le cyclohexène pour mener à un précurseur du monomère du nylon [Carey T2 647, ICO 215](#)

### 3. Oxydation de Baeyer-Villiger [Vollhardt 761](#)

\* **Bilan**

\* **Mécanisme** [ICO 638](#)

Cette réaction forme un ester avec le groupement le plus apte à migrer :

méthyle < primaire < phényle < cyclohexyle < tertiaire. Le réarrangement, aussi appelé migration [1,2] se fait avec une totale rétention de stéréochimie. Les cétones cycliques conduisent à des lactones.

\* **Applications**

La nature recèle de nombreuses enzymes de type cyclohexanone oxygénase, en présence de leur cofacteur, capable de réaliser une transposition de Baeyer-Villiger énantiosélective. Ces enzymes sont des flavoprotéines. Exemple avec NADPH [ICO](#)

## Conclusion

Grand nombre de réactions servent de relais dans les voies métaboliques. Très grande sélectivité, à laquelle aspirent les chimistes + capacité à fonctionnaliser (exemple du cytochrome) [Vollhardt 296](#)

# LO 20

## Les diènes (allènes exclus)

**Niveau** : L3

**Prérequis** : - spectro alcène  
- cycloaddition  
- Réactivité des alcènes (AE, époxydation, hydroboration)  
- conjugaison  
- Huckel  
- Théorème des OF

**Biblio** : ICO, JD, Clayden, Vollhardt, Silverstein, HP

**Plan** :

### **I. Propriétés des diènes**

1. Etude orbitale
2. Spectroscopie
3. Réactivité

### **II. Réactivité des diènes conjugués**

1. Addition électrophile
2. Réaction de Diels-Alder
3. Polymérisation

### **III. Réactivité des diènes non conjugués**

1. Deux liaisons C=C en compétition
2. Réactivité spécifique d'un diène non conjugué

## **Introduction : ICO 235**

Leçon précédente : alcène.

Mais il existe de nombreuses molécules avec de nombreuses liaisons C=C. Ici, nous allons nous restreindre aux diènes.

Exemples : isoprène et dérivés (limonène, caryophyllène), caoutchouc naturel

Application : précurseurs de macromolécules (butadiène 6 Mt/an). Pourquoi ? Différence avec alcènes ?

Pour répondre à cela, nous allons devoir faire une distinction entre diènes conjugués et non conjugués.

## **I. Propriétés des diènes**

### **1. Etude orbitale** (ICO 237)

Pour étudier la réactivité des alcènes, on avait étudié le système  $\pi$  de ces molécules (les orbitales). On fait pareil pour diène.

#### **\* Molécule à deux C=C non conjugués**

Identiques aux alcènes  $\rightarrow$  réactivité semblable.

#### **\* Molécule conjuguée**

Donne les orbitales de recouvrement des orbitales p2 et p3

Plan  $\rightarrow$  cis/trans

Conjugaison : diène conjugué plus stable. Calcul de  $\Delta_r H^\circ$  d'hydrogénation

L'écart HO-BV diminue avec la conjugaison : le montrer pour éthylène et butadiène.

### **2. Spectroscopie** ICO 233

Diènes non conjugués : même propriétés spectroscopiques que alcènes. Mais différences avec diènes conjugués !

#### **UV-visible**

Effet bathochrome (170-185 à 220), effet hyperchrome ( $\epsilon$  augmente, du à l'accroissement de la section efficace de capture du rayonnement avec la taille des molécules)

#### **IR**

Conjugaison affaiblit C=C et renforce C-C. Calcul indice de liaison par Huckel.

$\nu_{C=C}$  diminue. De plus, la présence de deux insaturations est à l'origine de deux absorptions, correspondant à leur vibrations symétrique et antisymétrique à 1600 et 1650 au lieu de 1640 à 1680 pour alcènes non symétriques. [Silverstein 105](#)

#### **RMN**

Comme pour alcènes simples



### 3. Réactivité

- \* **Base de Lewis**, addition électrophile, chélation avec métaux.
- \* **Liaison  $\pi$  plus faible**, donc rupture facile et plus réactifs.
- \* **HO plus haute** (bathochrome), donc plus réactif vis-à-vis des attaques électrophiles.
- \* **BV plus basse** -> plus sensible aux attaques nucléophiles (polymérisation) sur orbitales HO, BV, gros lobes aux extrémités -> réactivité par extrémité (polymérisation) (contrôle orbitalaire)
- \* **Remarque** : on a dit plus stable et plus réactif. Contradictoire ? Non. Plus stable thermodynamiquement, mais moins stable cinétiquement, plus réactifs.

## II. Réactivité des diènes conjugués

### 1. Addition électrophile

#### a. Addition de HX ICO 238 Clayden 510

Addition de HX sur alcènes : un seul produit (Markovnikov).

Addition de HX sur diènes : deux produits !

En effet, le carbocation possède plusieurs formes mésomères qui font apparaître plusieurs sites électrophiles. Sous contrôle cinétique, on forme le produit issu du carbocation le plus stable.

#### b. Addition de Br<sub>2</sub> Clayden 510

Addition de Br<sub>2</sub> : mélange de produits

Test des alcènes, coloration de l'eau de brome.

### 2. Réaction de Diels-Alder ICO 246, HP

Cycloaddition [2+4]

Stéreo-spécifique syn (mécanisme concerté). Approche supra-supra

#### \* **Problème de stéréo et régio-sélectivité**

#T9 : Diels-Alder (ICO p.)

8 stéréoisomères possibles

Orbitales frontières pour expliquer légère sélectivité. Mais pas suffisante. Il faut augmenter les coefficients des carbones et diminuer d'autres !

#### \* **Contrôle de la sélectivité**

Ajoute de catalyseur acide de Lewis achiral et chiral pour aller vers l'énantiosélectivité

#T9 : Diels-Alder (ICO p.)

Synthèse de la prostaglandine selon deux voies

**Transition** : on peut avoir du Diels-Alder de deux même molécules ! on distille le cyclopentadiène mais on peut aussi avoir polymérisation entre même molécules.



### 3. Polymérisation ICO 251 HP

Une molécule joue le rôle d'électrophile, l'autre de nucléophile.

Synthèse du caoutchouc à partir de l'isoprène : synthèse anionique industrielle la plus importante.

Marche bien avec diène conjugué car on a stabilisation du carbocation formé.

Régiosélectivité tête à queue.

### III. Réactivité des diènes non conjugués

#### 1. Deux liaisons C=C en compétition

##### a. Compétition suivant la gêne stérique

Exemple sur l'hydroboration ICO 218

##### b. Compétition suivant la richesse en électrons

Exemple l'époxydation de la carvone JD 21 22

#### 2. Réactivité spécifique d'un diène non conjugué

##### a. Transition sigmatropique ICO 255, Clayden 949

\* **Transposition de Claisen et de Cope**

\* **Mécanisme**

\* **Application**

Synthèse industrielle du citral

\* **Stéréosélectivité**

ET chaise

##### b. Métathèse Clayden 1074, ICO 230

Métathèse, Chauvin PN 2005

\* **Bilan**

\* **Stéréosélectivité**

Alcène E

\* **Application**

La modification de la longueur des chaînes carbonées des hydrocarbures saturés est un processus primordial (valorisation des constituants du pétrole brut, synthèse organique)

Découvert par la compagnie Philips Petroleum au début des années 1960 pour valoriser le propène, excédentaire à l'époque, en le transformant en éthène. A la même époque, le

développement très rapide de l'usage du PP a accru la demande en propène au-delà de l'offre. On

utilise toujours la même réaction mais dans l'autre sens.

**#T13** : Métathèse (Astruc p. 369, ICO p. 230)

Permet de créer des cycles difficiles à faire (cycles moyens, grands)

Compatible avec de nombreux groupements fonctionnels

Permet de relier deux molécules entre elles, synthèse convergente.

## **Conclusion**

Deux doubles liaisons -> diènes.

Plusieurs doubles liaisons -> polyènes

Ex : squalène (précurseur du cholestérol) [ICO 258](#)

## LO 21

# Les organométalliques en chimie organique (métaux de transition exclus)

**Niveau** : L3

**Prérequis** : - Acide/base  
- nucléophilie/électrophilie  
- SN et AN  
- HSAB  
- dérivés halogénés, carbonylés, acides carboxyliques et dérivés  
- organomagnésiens mixtes (L1)

**Biblio** : ICO, Clayden, Carey T2, HP PCSI II, Bruckner, JD (manip), Vollhardt, Astruc, Elschenbroich, Fuxa, JCE 1986, Kurti

**Plan** :

### **I. Propriétés des organométalliques**

1. Liaison C-M
2. Structure et basicité
3. Rôle du solvant

### **II. Préparation des organométalliques**

1. Insertion du métal dans C-X
2. Echange halogène-métal
3. Echange hydrogène-métal (Métallation)
4. Transmétallation

### **III. Réactivités des organométalliques**

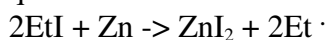
1. Réactions acido-basique
2. Substitution nucléophile
3. Addition nucléophile



## Introduction :

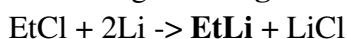
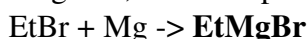
### \* **Historique :** [ICO p. 365](#)

C'est en tenant la réduction de l'iodoéthane par le zinc, dans le but de préparer des radicaux éthyloxy, que l'allemand E. Frankland réalise fortuitement la synthèse de tout nouveau composé en 1848.



Soit un métal lié à un carbone ! et, même avec un halogène ! Nouveau composé. D'autres métaux peuvent être bien sûr utilisés.

Les réactions analogues du magnésium et du lithium décrites, respectivement en 1900 par le français V. Grignard, PN 1912 pour ces travaux, et en 1930 par l'américain Gilman.



Ces composés d'alors sont ce qu'on appelle des organométaux ou halogénure d'organométaux.

Très grande utilité en chimie organique depuis !! ([Clayden p. 210](#))

Hormone juvénile : 7 sur les 16 liaisons ont été formés à partir d'organométalliques

Inhibiteur d'enzyme : 8 des 20 liaisons créées par des réactions avec des organométalliques.

Le but de cette leçon est de présenter ces composés, comment les fabriquer et surtout étudier leur réactivité pour expliquer l'importance qu'à eu leur découverte à l'époque (qui a on le rappelle à rapporter un PN à Grignard !!)

## **I. Propriétés des organométalliques**

### 1. Présentation ([ICO p. 499](#))

#### \* **Définitions**

On l'a vu, ils sont constitués d'un métal, qu'est-ce qu'un métal ?

Métal = tout corps dont la conductivité électrique à l'état solide diminue quand la température augmente.

Où les trouve-t-on ?

**#T :** tableau périodique

Mais ici, on ne s'intéressera pas aux métaux de transition = sous-couche d ou f non rempli dans un de ses degrés d'oxydation stable.

On s'intéressera ici tout particulièrement à : Li, Mg, Zn mais Ba, Al, Sn sont également utilisés. Ces métaux liés à des carbones donnent naissance à :

Organométallique = atome métallique lié à un ou plusieurs atomes de carbone et, éventuellement, d'hydrogène.

Halogénure d'organométallique = atome métallique lié à un ou plusieurs atomes de carbone, un ou plusieurs atomes d'halogènes et, éventuellement, d'hydrogène.

#### \* **Nomenclature**

1-13 : halogénure de hydruro radical + métal

14-15 : halo-radical + métal + ane

**Transition :** *Maintenant, voyons voir ce qu'apporte cette particulière liaison C-M qui font toutes leur*

*caractéristiques aux organométalliques !*

## 2. Liaison C-M

### \* Liaison polarisée ICO p. 504

C : 2,5 ; 2,9 et 3,4

M : 0,8-1,0 (alcalins) à 2 (Hg)

D'où liaison polarisée à caractère ionique. *Une liaison fortement polarisée n'est toutefois pas synonyme de grande réactivité du carbanion, puisque celle-ci dépend étroitement de l'électronégativité du carbone porteur de la charge.*

De manière générale, l'énergie de toutes les liaisons carbone-métal est faible à très faible : 247 kJ/mol pour MeLi (autres valeurs : [Elschenbroich p. 11](#))

Nous avons vu ce que nous apporte l'étude des charges et l'étude orbitalaire ?

### \* Structure et réactivité Clayden 210

Diagramme orbitalaire de C-Li : les orbitales s et p du carbone participent le plus à la liaison C-Li. Les réactions qui impliquent l'orbitale pleine se produiront donc sur le carbone plutôt que sur le lithium. Le même raisonnement peut être fait sur les organomagnésiens. De plus, on peut dire qu'elle ressemble aux orbitales du carbone, donc au doublet libre du carbone. Donc formellement, les organométalliques se comporteront comme des carbanions.

**Transition** : *notamment, ils vont posséder un pouvoir basique très fort !!*

## 3. Structure et basicité

### \* En fonction de la nature de la partie organique ICO p. 505

Alcane < alcènes ou arènes < allyliques, benzyliques < alcynes

La basicité des organométalliques issus de la substitution de l'hydrogène le plus acide de ces hydrocarbures décroît dans ce même ordre du fait de la stabilité croissante du carbanion, base conjuguée de l'acide

### \* En fonction du métal ICO p. 505

La basicité cinétique croît avec la différence d'électronégativité.

- *Organosodiums et potassiums préparés juste avant utilisation.*

- BuLi déprotonne rapidement alcyne vrai et réagit violemment avec l'eau. Gros problème de stockage. D'où BuLi stocké dans des hydrocarbures saturés. Alkylithium les bases les plus fortes commerciales. Le BuLi (44) est l'une des bases les plus employées en synthèse organique [Astruc p. 309](#)

- Dibutylzinc déprotonne les alcynes sur quelques heures. L'utilisation du zinc peut rendre cinétiquement compatible la présence dans une même molécule d'une liaison C-M et d'une fonction acide  $pK_a > 18$ .

- *Dibutylmercure est stable dans les alcools ou l'eau pendant plusieurs jours.*

On voit donc déjà que le solvant joue un rôle très important pour le stockage et donc a priori pour les réactions. Il ne doit surtout pas être acide et il doit permettre de stabiliser le composé. Conditions dures !

**Transition** : *La nature du solvant lui-même peut également modifier la basicité...*

#### 4. Rôle du solvant

##### **Organolithium**

Présent dans les solvants sous forme de dimère ou tétramère. (Astruc p. 288)

*Cette structure a permis de montrer le caractère labile de la liaison C-M. Le mélange de solutions de tétramère du tertibutylolithium marqués sur le lithium ( $\text{tert-Bu-}^6\text{Li}$ )<sub>4</sub> et ( $\text{tert-Bu}^7\text{Li}$ )<sub>4</sub> conduit rapidement à un ensemble de tétramères contenant à la fois des isotopes 6 et 7 du lithium. Ceci démontre que la liaison carbone-métal est labile, en dépit du fait que l'organométallique n'est pas à l'état de paires d'ions.*

##### **Organomagnésium**

Dans l'éther, les organomagnésiens sont sous forme de dimère. Dans le THF, les organomagnésiens restent sous forme monomère mais toujours tétracoordinés. Astruc p. 292

Dès 1929, **Schlenk** a étudié la composition des solutions d'halogénures d'organomagnésiens dans l'éther et a constaté que la solution d'un mélange équimolaire de dibromure de magnésium et d'un dialkylmagnésium,  $\text{R}_2\text{Mg}$  présente une réactivité identique à celle d'une solution contenant formellement le bromure d'alkylmagnésium,  $\text{RMgBr}$ . Ce résultat implique qu'il existe un équilibre en trois constituants : l'halogénure d'organomagnésium, le diorganomagnésium et le dihalogénure de magnésium.



Pour  $\text{EtMgBr}$  dans l'éther,  $K = 0,2$  Astruc p. 288

Pour  $\text{PhMgBr}$  dans l'éther  $K = 0,0182$ , dans le THF  $K = 0,263$  JD 32

*Le choix du solvant permet aussi de contrôler les conditions nécessaires à la formation des organomagnésiens. Ajout de dioxanne qui se complexant à  $\text{MgX}_2$  déplace totalement l'équilibre  $\text{RMgX} \rightarrow \text{R}_2\text{Mg}$  Astruc p. 292*

##### **Organozinc**

$\text{ZnR}_2$  monomère ;  $\text{RZnX}$  dimère, trimère, tétramère : *Elschenbroich p. 80*

##### **Organoaluminium**

*Les dérivés  $\text{AlR}_3$  sont les seuls du groupe 13 à se dimériser à l'état solide et aussi en solution. Freinée par les gros substituants. Astruc p. 322,*

*Structure ICO p. 504, Elschenbroich p. 80*

L'agrégation dépend du solvant (les hétéroatomes des solvants sont plus ou moins coordonnés suivant leur nucléophilie). Astruc p. 309 Par commodité, la position de l'équilibre est généralement ignorée en synthèse, tant que le résultat est satisfaisant ! Le modèle C-M est bien éloignée de la réalité !

Pourquoi s'intéresser à l'agrégation, qu'est-ce que ça change ?

##### **\* Rôle du solvant sur la basicité ICO p. 505**

- les solvants dipolaires aprotiques qui solvatent spécifiquement les cations, provoquent une désagrégation des structures dimères, tétramères, hexamères qui sont les plus communes pour ces composés en solution dans les alcanes ou l'oxyde d'éthyle. **Or, la structure monomérique est beaucoup plus réactive qu'une structure oligomérique.** Par exemple, en solution dans le THF et à la même concentration,  $\text{MeLi}$  est dix mille fois moins réactif que le benzyllithium bien qu'il y ait environ dix unités de  $\text{pK}_a$  d'écart entre les deux carbures. Le premier y est essentiellement tétramérique (concentration en monomère proche de zéro) et le second monomérique.

- les solvants spécifiques des cations augmentent la polarité de la liaison C-M jusqu'à provoquer l'apparition de paires d'ions intimes ou séparées dont la réactivité se rapproche de la réactivité intrinsèque du carbanion nu dans le vide.

On joue sur le solvant pour l'activer ou le désactiver.

**Transition :** on a vu que très basique, très réactif, donc pas tous commerciaux, souvent on les fabrique in situ avant de les faire réagir. Voyons leur préparation puis nous verrons leur réactivité.

## II. Préparation des organométalliques

### 1. Addition oxydante sur le métal

\* **Principe** Rappel ICO p. 507

Presque tous les métaux sont des réducteurs puissants, thermodynamiquement instables en présence d'oxygène. L'addition oxydante du dérivé halogéné sur un métal déplace une partie de ce pouvoir réducteur vers le carbanion, ce que signale l'inversion de polarité pour l'atome de carbone dont le degré d'oxydation diminue de deux unités durant la réaction. Il n'est donc pas surprenant que les organométaux soient eux-même des réducteurs. Ceci explique leur grande réactivité vis-à-vis de l'oxygène de l'air, qui les peroxyde ( $RM + O_2 \rightarrow ROOM$  et  $ROOM + H^+ \rightarrow ROOH + M^+$  ou  $ROOM + RM \rightarrow 2ROM$ , selon la nature de RM et les conditions opératoires) ou les détruit (oxydation complète) ; il est donc indispensable de les manipuler sous atmosphère inerte (non oxydante, non acide). Rappel de la forte basicité des organométalliques qui explique une atmosphère sans eau. Ajout goutte à goutte pour éviter le couplage de Wurtz.

\* **Montage :** HP Chimie 2 PCSI p. 236

\* **Exemples :** ICO p. 368

Mg, Zn. Si halogénure pas assez réactif, on peut utiliser un halogénure plus réactif (dibromoéthane) qui permet la conversion d'un halogénure très peu réactif (processus par entraînement)

*JD 32 et internet :* On ajoute du dibromoéthane ou du  $I_2$  pour accélérer réaction. On forme bromure de magnésium ou iodure de magnésium qui catalyse l'insertion du métal dans la liaison C-X. (dégagement d'éthène)



MgBr<sub>2</sub> est friable, avec l'agitation, il s'en va et au passage, il élimine MgO, donc active le magnésium en enlevant sa couche d'oxyde.

Préparation du BuLi commercial :  $Li + BuBr \rightarrow BuLi \cdot LiBr$  dans l'éther

C'est pour ça qu'on peut lire sur la bouteille, non pas BuLi pur mais complexé à LiBr.

**Transition :** Quand cette technique très classique n'est pas possible, on a recours à une autre méthode...ICO p. 517 (vinylolithium, halogénures de vinylmagnésium, allyllithium...). De plus, la préparation des halogénures d'organozincs par insertion ne marche que sur les dérivés iodés, les plus difficiles et les plus coûteux à préparer (ICO p. 519)

### 2. Echange halogène-métal

\* **Principe** ICO p. 507

Comme on l'a dit, les organométalliques ont gagné du métal un pouvoir réducteur, donc il peut céder un électron. Utile dans la préparation d'organométalliques de carbanions stabilisés à partir des dérivés halogénés correspondants et d'un organométallique de carbanion très basique. Cette réaction optimise l'appariement entre les espèces les plus dures ( $Li^+$  et carbanion stabilisé) et les espèces les plus molles (carbanion non stabilisé et ion halonium). Vue sous un autre angle, il s'agit d'une mise en équilibre entre deux carbanions et celui qui prédomine est le plus apte à stabiliser la charge ; c'est donc celui qui provient de l'acide le plus fort. Le déplacement de l'équilibre vers la droite est facilité par l'ajout d'un second équivalent d'organométallique, qui détruit l'halogénure formé. On forme un organométallique

moins basique

\* **Exemples**

ICO p. 518-519 : Li, Mg, Zn, exemple avec rétention de configuration.

**Transition :** *On joue sur la différence de force de la base pour déplacer cette réaction. On peut également utiliser le caractère basique d'une autre façon...*

### **3. Echange hydrogène-métal (Métallation)**

#### **a. Alcynures métalliques**

\* **Principe** Clayden p. 213

Alcynes  $pK_a = 25$  ; organolithien  $pK_a = 50$ . On forme un organolithien moins basique, plus stable. Moyen très classique pour former les alcynures.

\* **Exemples**

Clayden p. 213

**Transition :** *On peut également déprotonner en alpha de groupe donneur des composés aryls.*

#### **b. Ortholithiation**

\* **Principe** Clayden p. 214

Pour un composé aromatique, si groupe donneur comme oxygène, peut se chélater au lithium de l'organolithien et le carbanion est ainsi guidé vers le proton en alpha du groupe donneur. Complexe. Déprotonation. Formation d'un organolithien plus stable, moins basique.

\* **Exemple**

ICO p. 513 : synthèse d'un intermédiaire du fludioxinil (fongicide agricole)

**Transition :** *On peut également déprotonner en alpha de groupe donneur des composés aryls.*

### **4. Transmétallation**

\* **Principe** Clayden p. 217

Les organolithiens peuvent être transformés en d'autres organométalliques en les traitant par le sel d'un métal moins électropositif. Le lithium, plus électropositif, passe en solution sous forme d'un sel ionique, alors que le métal moins électropositif (Mg, Ce, ...) récupère le groupement alkyle.

Organoétains fortement utilisés pour former lithien délicat. Notamment permet de garder stéréochimie.

\* **Exemple**

ICO p. 520 : allyllithium à partir de organoétain (on rappelle le problème de formation des allylmétaux déjà mentionnés au-dessus), exemple avec rétention de configuration, p. 518 exemple (échange halogène/métal puis transmétallation)

Clayden p. 217 : formation d'un dialkylzinc, utilisé dans la conservation des livres anciens.

**Transition :** *Dans le dernier exemple, le dialkylzinc est utilisé pour sa réactivité acido-basique.*

### III. Réactivités des organométalliques

#### 1. Réaction acido-basique

##### \* Avec l'eau

On vient de voir une application et on a également vu que ça pouvait être une réaction parasite car détruit l'organométallique

##### \* Synthèse des amidures

Synthèse de la LDA (ICO p. 476). Base forte encombrée très utilisée en chimie organique.

Exemple : E2 chimiosélective en partant d'un époxyde (Brückner p. 131)

Base non nucléophile, donc n'attaque pas l'époxyde, font juste l'E2.

##### \* Dosage

ICO p. 509 : Dosage du méthyllithium par l'acide diphenylacétique (3,20) dont le dianion conjugué est jaune canari. Importance pour savoir, après formation, quelle quantité exacte d'un produit dangereux il convient d'ajouter.

Fuxa p. 49 : dosage d'un organomagnésien formé in situ (JCE 86 p. 92) par l'alcool benzylique avec comme indicateur coloré la 2,2'-bisquinoléine qui se complexe au Grignard. Les azotes plus nucléophiles que les oxygènes du solvant complexent le métal (HP PCSI II p. 315)

**Transition :** Pourquoi le doser ? et bien parce qu'ensuite on le met à réagir avec un réactif dangereux l'acroléine qu'il est nécessaire de mettre en défaut par rapport à l'organomagnésien !

#### 2. Addition nucléophile

##### a. Sur les aldéhydes et cétones

L'addition nucléophile des organométalliques sur les aldéhydes et les cétones est l'une des plus importantes méthodes de création de liaisons C-C.

##### \* Bilan général (ICO p. 597)

Faire un tableau ? avec méthanal/al/one et les différents organométalliques concernés (Li, Mg, Ba, Zn).

##### \* Mécanisme (sur transparent car sensé avoir déjà été vu avec les organomagnésiens)

Pas sûr, pour les organomagnésiens qui ont été le plus étudié, on a une vitesse qui varie comme la concentration en al/one et comme le carré de la concentration en Grignard, ce qui rend plausible un état de transition intermoléculaire dans lequel l'organométal est donneur d'un carbanion (ET à 6 centres)

##### \* Réactions secondaires : réduction et énolisation Bruckner p. 293

##### \* Sélectivité (ICO p. 599-601 ; Brückner p. 298 pour le mécanisme avec l'organozinc)

- encombrement stérique (lithium)
- substrat possède un site basique (magnésium)
- catalyseur chiral (zinc)

##### \* Remarque

La préparation d'organolithiens ou de réactifs de Grignard ne s'effectue avec succès que si ces réactifs ne renferment pratiquement pas de groupes fonctionnels. Et de plus, ces nucléophiles carbonés ne peuvent être additionnés sur la double liaison C=O que si ces composés carbonylés ne contiennent pratiquement pas d'autres groupes électrophiles supplémentaires. **Les organozinciques ont une bien plus haute compatibilité avec les groupes fonctionnels, aussi bien dans les réactifs que dans les substrats.**

\* **Exemple concret**

Clayden p. 214 : Synthèse de l'éthynyloestradiol (composant anti-ovulation de nombreuses pilules contraceptives)

\* **Cas des aldéhydes et cétones alpha-bêta insaturés** Clayden p. 235

Exemple comparant Li et Mg : Bruckner p. 294. Mise en évidence d'un autre site d'attaque possible. Mécanisme dans le cas 1,4. Comment expliquer ça ? Régiosélectivité ?

Addition 1,2 plus rapide car charge sur carbone du carbonyle plus chargé, nucléophile chargé attaque plus vite. Addition 1,4, plus stable (suffit de faire le bilan des liaisons formées et détruites).

Les additions par les organométalliques ne sont pas réversibles, donc on ne joue que sur la réactivité du groupement carbonyle. La réaction tient en compte deux facteurs : charge et orbitaire, un prédomine souvent sur l'autre suivant les réactifs. Contrôle de charge si réactif dur (attaque en 1,2 car charge la plus importante) ; contrôle orbitaire si réactif mou (attaque en 1,4 car coefficient le plus élevé).

\* **Exemple concret**

Matsutake et on revient sur l'organomagnésien qu'on a dosé ! (JCE 86 p. 92)

**Transition :** S'additionne sur les groupements carbonyles des al/one mais aussi des acides et dérivés.

## b. Acides carboxyliques et leurs dérivés

\* **Bilan général** (ICO p. 711)

\* **Mécanisme** (sur transparent et détailler celui du nitrile (Vollhardt p. 892))

Avec Li et Mg, adduit tétraédrique instable expulse rapidement un alkoxyde, plus réactive que le substrat de départ, on finit avec deux additions. Pour éviter double addition, on peut partir d'un nitrile

\* **Exemples :**

ICO p. 712 (ester) Vollhardt p. 892 (nitrile)

Problème dans le cas où on veut énolate d'un ester qui s'ajoute sur al/one : énolates de lithium ou Grignard très réactif et donc addition sur le groupe ester possible ! Solution : utiliser un organométallique moins réactif : organozinc.

\* **Réaction de Reformatsky** Kürti p. 374-375, ICO p. 722, Carey p. 389

Addition d'un ester sur al/one par aldolisation en présence de Zn qui permet un ET chaise où la stéréosélectivité est contrôlée a priori. Le groupe carboxylate stabilisant le centre carbanionique, on obtient essentiellement l'énolate de zinc de l'ester déshalogéné. Cet énolate peut effectuer une attaque nucléophile sur le groupe carbonyle. Bilan, mécanisme et exemple : Kürti

**Transition :** Cas d'un acide particulier...

## c. Dioxyde de carbone Clayden 218

\* **Bilan et mécanisme**

\* **Exemple concret :** synthèse de la méthicilline, antibiotique important car il agit même contre les bactéries qui ont développé une résistance à la pénicilline.

## 3. Substitution nucléophile

\* **Epoxydes**

Bilan et mécanisme (sur transparent car sensé avoir déjà été vu) sur exemple simple de l'ICO. Cas d'un époxyde asymétrique (en général, attaque sur le carbone le moins substitué).

\* **Dihalogènes** JD 76

*Exemple : Substitution sur un alcynuremagnésien par Br<sub>2</sub> ou I<sub>2</sub>. Application détaillée.*

## **Conclusion**

ICO p. 541 : remarque sur la spécificité des allylbaryums que n'ont pas les organomagnésiens ; utilisation d'un aluminium. Ouverture vers oragnocuprate (1,4), organocadmien (ne s'additionne qu'une fois) ; ferrocène,... Dans le corps humain, un seul, la coenzyme B12 (Cobalt).

## LO 22

# Influence du solvant sur la réactivité en chimie organique.

**Niveau :** L2

**Prérequis :** - réactions de base en chimie organique  
- notion de cinétique (théorie du complexe activé)  
- contrôle orbitalaire/de charge  
- forces intermoléculaires

**Biblio :** Loupy, Reichardt 1<sup>st</sup> et 2<sup>nd</sup> éditions, ICO, HP PCSI, Carey T1

**Plan :**

### **I. Introduction aux effets de solvant**

1. Interactions soluté-solvant
2. Phénomène de dissolution
3. Classification des solvants

### **II. Influence sur la cinétique d'une réaction**

1. Position du problème
2. Règles de Hugues-Ingold
3. Effet de dilution

### **III. Influence sur la sélectivité**

1. Compétition  $S_N2/E2$
2. Régiosélectivité : C/O-alkylation/
3. Séréosélectivité :  $E_2$  syn/trans

## Introduction :

En chimie organique, on veut réaliser la synthèse d'un produit unique, de stéréochimie bien définie dans des temps raisonnables et des conditions les plus douces possibles. On peut utiliser des réactifs différents, des réactions différentes mais on aura toujours quasiment besoin d'un solvant et son rôle n'est pas négligeable !

**Définition :** Le solvant est un composé liquide capable, après ajout d'autres composés liquides ou solides, de former une phase liquide (homogène), nommée solution, à partir de laquelle il est possible de recouvrer inchangés les composés mis en solution. (ICO p. 192)

Dissolution des réactifs, mise en contact des réactifs, absorption de la chaleur fournit par les réactions exothermiques. Mais intervient également dans la cinétique et la sélectivité des réactions !

**Historique** (Reichardt 1 p. 9 et 61)

L'influence de solvants non réactifs sur la vitesse des réactions chimiques, fut signalée pour la première fois par Berthelot et Péan de St-Gilles (1862) dans leur étude de l'estérification. Ils remarquaient que « l'éthérification est entravée et ralentie par l'emploi de solvants neutres étrangers à la réaction. »

Un changement de solvant peut faire varier considérablement la vitesse et l'ordre des réactions chimiques homogènes. Menschutkin constatait déjà en 1890, dans son étude classique de l'influence du solvant sur la quaternisation de la triéthylamine par l'iodure d'éthyle que la réaction est quatre fois plus rapide dans l'éther, 36 fois plus dans le benzène et même 742 fois plus rapide dans l'alcool benzylique que dans le n-hexane ! Il énonce « une réaction ne peut être séparée du milieu dans laquelle elle se déroule ».

#T1 : C/O-alkylation suivant le solvant (ICO p. 162 ou Loupy) (fil rouge ?)

But = comprendre en quoi les interactions soluté-solvant peuvent moduler la réactivité d'une réaction, c'est-à-dire la vitesse et donc la sélectivité d'une réaction chimique. Pour mettre en évidence les interactions soluté-solvant, il faut considérer les caractéristiques du solvant.

Remarque : température limitée par la température d'ébullition du solvant

**Hypothèses :** réaction thermodynamiquement possible, on regarde la vitesse.

## **I. Introduction aux effets de solvant**

### **1. Interactions solutés-solvant** (Rappel) (HP PCSI p.74 + Reichardt 2<sup>nd</sup> p. 9)

Le solvant peut ralentir ou accélérer une réaction. Il doit donc interagir avec les espèces mises en jeu dans la réaction. Quelles sont ces interactions ?

#### \* **Interactions non spécifiques**

- Van der Waals (cétone dans eau, diiode dans DCM, hydrocarbure dans benzène)
- Ion-dipôle (complexe dans l'eau)

#### \* **Interactions spécifiques**

- Liaison hydrogène (alcool dans eau)
- Transfert de charges (BF<sub>3</sub> + eau ou acétone ; Triéthylphosphane + nitrobenzène)
- Liaison hydrophobes (protéines + eau)

Remarque :

- à part quelques hydrocarbures, tous les solvants possèdent un moment dipolaire permanent.
- Eau peut être accepteur de liaison hydrogène et donneur de liaison à transfert de charges. C'est ce qui en fait un solvant si important.

**Transition** : *Le but d'un solvant est de dissoudre les réactifs pour les mettre en présence.*

## 2. Phénomène de dissolution

(Reichardt 1st)

Dissolution = Mise en solution

La dissolution d'une molécule ou d'un ion dans un solvant est synonyme d'une perturbation de la structure interne du solvant. Il faut donc que les interactions soluté-solvant compensent les interactions solvant-solvant et soluté-soluté.

### \* Composés moléculaires

Dissolution = solvation

### \* Composés ioniques

Dissolution = ionisation (formation paire d'ions) + dissociation (séparation des paires d'ions) + solvation.

Solvation = Interaction énergétique et spatiale entre les particules dissoutes et le solvant, qui conduit chaque molécule ou ion dissous à s'entourer d'une enveloppe de molécules de solvant plus ou moins liées

**Transition** : *Solvation importante pour la réactivité : approche des réactifs, mobilité,...*  
*Solvants plein de propriétés différentes, peut-on les classer ?*

## 3. Classification des solvants

**Propriétés principales** : Protique/aprotique ; polaire/apolaire ; donneur/accepteur

Car jouent sur le type d'interaction possible avec les solutés.

### a. Classification (Reichardt 1st)

De très nombreuses échelles de solvant existent, essentiellement basées sur des données spectroscopiques ou thermodynamiques.

- selon la nature chimique
- selon les propriétés physiques
- le caractère acido-basique
- les interactions avec le soluté -> classification de Parker.

**Classification de Parker** (solvants dipolaires aprotiques, solvants protiques, solvants apolaires aprotiques) où le caractère dipolaire et la faculté de former une liaison H est mis en relief

Cette classification a en premier lieu une valeur heuristique et doit sa justification à toutes les répercussions qu'ont les solvants dipolaires aprotiques et leurs propriétés exceptionnelles sur la solvation anionique ou cationique. + Exemples de chaque cas.

Dans un groupe comment peut-on comparer les propriétés des uns et des autres ?

### b. Echelles (Loupy)

- Spectroscopiques (IR, RMN, UV->  $E_T$  (polarité globale))
- Cinétiques (ionisant, nucléophilie/électrophile)
- Thermodynamiques (ND, NA)

On va juste s'intéresser à la dernière qui est la plus utilisée.

#### **Echelle thermodynamique**

- Nombre donneur de Gutman ND = enthalpie de complexation d'un solvant donneur avec  $SbCl_5$ .  
Exemples.

- Nombre accepteur de Gutman NA =  $100 * \Delta\delta$  Déplacement chimique de  $^{31}P$  dans le complexe  $Et_3P=O-X$ / Déplacement chimique de  $^{31}P$  dans le complexe  $Et_3P=O-SbCl_5$

Exemples

-> Récapitulatif des propriétés des solvants selon la classification de Parker

Propriétés/Solvant	Protique	Aprotique polaire	Aprotique apolaire
NA	+	-	-
ND	+	+	-
$\mu$	+	+	-
$\epsilon$	+	+	-
Conclusion	Ionisant, dissociant, très bon solvant d'ions	Dissociant, bon solvant de cations mais pas d'anion	Peu ionisant, non dissociant, mauvais solvant d'ions.

Revenir sur l'exemple d'intro en disant dans quelle catégorie se classent les solvants étudiés.

**Transition :** *Très difficile à classer, dépend du facteur qui prédomine dans telle réaction, bref : ça sert à rien de passer du temps là-dessus, regardons tout de suite l'influence sur la réactivité.*

## II. Influence sur la cinétique d'une réaction

### 1. Position du problème

(Loupy p. 116, Reichard p. 61)

Par des interactions spécifiques, le solvant peut stabiliser EI et ET différemment. Il y a alors modification de l'énergie d'activation du processus et, par suite, de la constante de vitesse  $k$  de la réaction.

Pour pouvoir étudier l'effet du solvant, il faut donc avoir une idée de l'ET et donc du mécanisme.  
4 grandes classes de mécanisme : (Loupy p. 118)

- Dispersion de charges

Exemples : SN ou E

- Apparition de charges  
Exemples : ionisation, SN, E, fragmentation

- ET non chargé  
Exemples : Diels-Alder, Transpo de Claisen

- Réactions radicalaire  
Exemples : Rupture homolytique

**Transition :** *On voit que dans ces mécanismes des charges apparaissent disparaissent... Ca peut être un critère pour évaluer l'effet du solvant !*

## 2. Règles de Hugues-Ingold

(Loupy p. 124, Reichard p. 66)

Le mécanisme de la réaction renseigne sur le choix du solvant le plus favorable en fonction de sa polarité.

Théorie qualitative prenant en considération les seules interactions électrostatiques entre les ions et les molécules de solvant dans EI et ET. Elle considère l'effet de la polarité du solvant qui, lorsqu'elle augmente, induit une solvation accrue des espèces les plus chargées.

- S'il y a apparition de charges dans ET, la vitesse augmente quand la polarité du solvant augmente.
- S'il y a dispersion ou diminution de charges dans ET, la vitesse diminue quand la polarité du solvant augmente.
- Si le mécanisme est non ionique, les effets de solvant sont faibles.

Exemples : on reprend les exemples des mécanismes et on rajoute l'amplitude des effets de solvant.

Elles ne prennent cependant en considération que les interactions électrostatiques. Plusieurs limitations à ces règles peuvent être évoquées :

- Les réactions sont supposées être sous contrôle enthalpique et ne tiennent pas compte des entropies d'activation. Or elles sont le reflet de l'organisation des systèmes réactionnels et sont profondément modifiées par l'intervention des molécules de solvant !
- Les solvants considérés sont souvent de structures très voisines.
- La solvation spécifique n'est pas explicitement considérée. Une polarité peut augmenter en mettant en jeu le caractère accepteur ou donneur du solvant (solvants protiques ou aprotiques).

Cette approche (néanmoins utile) est à raffiner, notamment au niveau des effets de solvation spécifique, car la notion de polarité est trop globale et couvre en pratique tous les phénomènes de solvation.

**Transition :** *La concentration de l'espèce joue aussi.*

## 3. Effet de dilution (à enlever ?)

(ICO p. 160)

Intra ou intermoléculaire

**Transition :** *Solvant modifie cinétique d'une réaction. Que se passe-t-il alors quand plusieurs réactions sont envisageables ?*

### III. Influence sur la sélectivité

#### 1. Compétition : S<sub>N</sub>1/E2 (Loupy p. 162)

##### \* Polarité du solvant

La charge est plus délocalisée dans l'ET de la E2 que dans celui de la SN2. D'après les règles, cette dispersion de charge accrue résulte en une diminution de la vitesse de réaction lorsque la polarité du solvant augmente. En effet, dans le cas d'un solvant polaire, un processus de type SN2 est moins ralenti qu'une élimination de type E2.

Exemple : mélange eau-éthanol

##### \* NA du solvant

En termes de solvation spécifiques d'espèces anioniques, un solvant aprotique polaire de fort NA solvatera d'autant plus énergiquement selon  $EI > ET (SN2) > ET(E2)$ . L'élimination est donc plus ralentie que la substitution.

Exemple : HMPT, DMF, DMSO

##### \* Groupes partants

Dans le cas de mauvais groupes partants, nécessitant une assistance électrophile et donc correspondant à un nucléofuge dur, les effets de solvation de l'état de transition par le site X- peuvent se manifester. Dans l'ET de la SN2, la charge est plus concentrée et donc plus solvatable. SN2 relativement favorisée.

Exemple : I, Br, Cl

Dans le cas de bons groupes partants, le nucléofuge est un site anionique mou donc peu sensible à la solvation. Le processus de E2 sera donc relativement favorisé avec un bon groupe partant.

Exemple : Br, OTs

**Transition :** *On a vu compétition entre deux réactions de nature différentes, on peut également avoir compétition entre deux nucléophiles pour une substitution nucléophile.*

#### 2. Régiosélectivité : C/O-alkylation (Loupy p. 143)

##### \* Préviation théorique

Enolates ont deux sites nucléophiles. On peut prévoir que sous contrôle de charges, O-alkylation majoritaire car O très électronégatif, charge plus importante. Sous contrôle orbitalaire, C-alkylation majoritaire car coefficient plus grand sur le carbone dans la HO.

##### \* Effets de solvant

- solvant aprotique polaire, l'énolate est « nu », la réaction est sous contrôle de charge et la proportion de O-alkylation est maximale.

Exemple : HMPT, NMP, DMSO

- solvant protiques, l'oxygène est solvate par liaison H, ce qui a pour conséquence de diminuer la densité de charge négative sur l'énolate. La contribution orbitalaire frontalier à la réaction apparaît et la proportion de C-alkylation augmente. En fait, C-alkylation augmente quand NA augmente.

Exemple : EtOH, tBuOH

- solvant aprotique peu polaire, les ions s'associent énergétiquement, la charge négative sur l'O est

neutralisée par association avec cation. Contrôle frontalier prépondérant. C-alkylation augmente. D'autant plus vrai que l'énergie d'association augmente.

Exemple : Et<sub>2</sub>O, Dioxane

3. **Stéréosélectivité : E<sub>2</sub> syn/trans** (Carey T1)

Elimination E<sub>2</sub> suivant le solvant donne le produit syn ou trans. DMSO/benzène (non dissociant, constante diélectrique faible)

## **Conclusion**

Les solvants participent à la réactivité

Solvant joue sur la structure d'une protéine, donc sur son activité.

Sans solvant mieux, moins toxique

Mais permet de faire purification comme extraction, on joue sur les différences d'affinité.

# LO 23

## Les diols

**Niveau** : BTS Chimiste

**Prérequis** : - alcool (nomenclature, synthèse, réactivité)  
- Réactivité des alcènes (époxydation, hydratation)  
- Réactivité des dérivés carbonylés  
- Réactions radicalaires (notion)  
- Stéréochimie, notion d'induction chirale

**Biblio** : ICO, JD, HP, Clayden, Vollhardt, Guillemonat 1, Carey T2, Perrin, Weissermel, Nicolaou II

**Plan** :

### I. **Présentation des diols**

1. Nomenclature
2. Propriétés physiques
3. Propriétés chimiques

### II. **Synthèses des diols**

1. Synthèses des diols non vicinaux
2. Synthèses des diols vicinaux

### III. **Réactivités des diols**

1. Déshydratation
2. Oxydation
3. Acétalisation

II	REACTIVITE DES COMPOSES	
<b>POLYFONCTIONNELS</b>		
DIENES CONJUGUES		
1 - Addition électrophile 1,2 et 1,4		contrôles cinétiques et thermodynamique .
2 - Synthèse de Diels-Alder		on étendra au cas des dérivés carbonyles $\alpha$ , $\beta$ -insaturés , à propos de la stéréochimie de l'addition, on n'abordera pas l'étude des isomères endo et exo .
DIOLS		
1 - Déshydratation		déshydratations inter et intramoléculaire ,
2 - Oxydations		transposition pinacologique * .
3 - Protection du groupe carbonyle		avec ou sans coupure de la molécule ,
COMPOSES DICARBONYLES		
1 - Composés 1,2-dicarbonylés		glyoxal réaction de Cannizzaro intramoléculaire* ,
2 - Composés 1,3-dicarbonylés		benzile réaction de transposition benzylique ,
		propriétés acides ,
		tautomérie ,

109 - 111

## Introduction : ICO 377

Leçon précédente : composés polyfonctionnels : diènes.

Aujourd'hui les polyols : plusieurs fonctions alcools sur une même molécule.

Exemple : sucres, vitamine C.

On se limitera dans cette leçon aux diols.

Exemple : glycol (le plus simple des diols). Il sert d'antigel dans lave glace, fabrication du polyester.

De plus, on ne s'intéressera pas aux diols géminés plutôt considérés comme des hydrates (issus de l'hydratation d'un carbonyle), souvent pas très stable (sauf formol).

Le but de cette leçon est de voir les similitudes, les différences des diols par rapport aux alcools à différents niveaux : réactivité, propriétés physiques, et comment les synthétiser (contrôle de la stéréosélectivité).

### I. Présentations des diols

#### 1. Nomenclature (ICO 377, Guillemonat 246)

Diols géminés : hydrate d'aldéhyde ou cétone

Diols vicinaux : diol  $\alpha$

Autres diols : diol  $\beta$ ,  $\gamma$ , ...

## 2. Propriétés physiques ICO 378

\* **Liaison H** : température d'ébullition élevée, solubilité dans l'eau grande, viscosité grande car plus de liaisons H que dans les alcools

diol  $\alpha$  toxique mais pas diol  $\beta$ ,  $\gamma$ , ...

\* **Spectroscopie**

**IR**

Liaison OH : inter à 330-3400 et intra 2500-3300 plus faibles car LH plus fortes, donc liaison OH d'autant plus affaiblie.

**RMN**

Pas de grande différence si ce n'est deux pics pour proton OH

## 3. Propriétés chimiques

Même réactivité qu'alcool : acidité, basicité, nucléophilie, oxydation.

Différence : deux alcools sur une même molécule. On peut donc avoir départ d'un OH et du H de l'autre pour former un alcène, un oxacycloalcane, ... La grande différence entre un diol et deux alcools c'est l'entropie. Ce type de réaction entre deux fonctions alcools est favorisée entropiquement pour un diol et défavorisée pour deux alcools.

## II. Synthèses des diols

### 1. Synthèses des diols non vicinaux

On peut former des fonctions alcools comme on l'a vu sur cours sur alcool (hydratation des alcènes, hydroboration, SN, réduction...). Ici, on va essayer de synthétiser les deux fonctions en une seule étape.

#### a. A partir de dérivés dihalogénés

**Synthèse industrielle** Weissermel 128 ; ICO 355 ; Guillemonat 246

Le produit est un précurseur du THF, on le retrouvera plus tard

#### b. A partir de dérivés carbonylés ICO 588

Réduction de dérivés dicarbonylés. Peut être stéréosélective.

Exemple du Longifolène (Carey T2)

## 2. Synthèse des diols vicinaux

### a. A partir d'alcènes

#### \* Synhydroxylation [ICO 208](#)

##### **Bilan**

#T5 : Oxydation de l'alcène à l'aide de OsO<sub>4</sub> ([ICO 211](#))

##### **Discussion**

S'additionne lentement mais quasiment quantitativement sur les doubles liaisons et l'ester cyclique peut être isolé. Syn-addition parfaitement stéréospécifique.

Mais très coûteux, volatil (130°C), extrêmement toxique (0,002 ppm). D'où quantité catalytique et réoxydant (hydroperoxyde de tertbutyl, oxydes d'amines, le chlorate de baryum, le ferricyanure de potassium (actuellement le meilleur d'entre eux).

Cycle catalytique ([Bruckner 502](#))

##### **Diastéréospécificité**

Addition syn.

##### **Enantiosélectivité**

Ligands chiraux. [ICO 211](#), [Rabasso 223](#)

##### **Applications**

Synthèse de médicaments anti-tumoraux [Vollhardt 508](#)

#### \* Antihydroxylation

On va utiliser les époxydes. Le traitement des oxacyclopropanes par l'eau en présence d'une quantité catalytique ou de base provoque l'ouverture du cycle ce qui aboutit à des diols vicinaux en anti.

##### **Bilan**

**Mécanisme** ([HP 2<sup>e</sup> année](#), considérée comme acquis ?), [Vollhardt 506](#)

##### **Diastéréospécificité**

[Vollhardt 506](#)

**Applications** ([Carey T2 637](#), [Weissermel 159](#) et [Perrin 491](#))

Synthèse de l'éthylène glycol, un des diols les plus synthétisés (GMt/an). Utilisés comme antigel, polyester, ...

### b. A partir de dérivés carbonylés [ICO 579](#), [580](#), [Clayden 1031](#)

#### \* **Couplage pinacolique**

Mécanisme ([Clayden](#)) ; Métal nécessaire pour vaincre la répulsion anion-anion.

Exemple ([ICO avec acétone p. 579](#), [Mg](#) et avec [Ti](#) pour antileucémique p. [580](#))



### III. Réactivité des diols

#### 1. Déshydratation

\* **Synthèse du THF** : suite du diol qu'on avait synthétisé [ICO 396](#), [Weissermel 128](#)

\* **Transposition pinacolique** : si diol vicinal [Clayden 984 986](#)

Application : [ICO 398](#)

#### 2. Oxydation

##### a. Sans clivage [Weissermel 163](#)

\* **Synthèse du glyoxal**

\* **Application**

##### b. Avec clivage [ICO 415](#), [Vollhardt 1069](#)

\* **Bilan**

Avec  $\text{NaIO}_4$  et  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$

\* **Mécanisme**

Pas connu mais idée d'intermédiaire cyclique.

\* **Chimiosélectivité**

Oxyde que diol vicinal

\* **Application**

[Nicolaou II 392](#)

C'est comme ça qu'on déterminait la structure des sucres : dégradation sans acide périodique et analyse des différents « morceaux ».

#### 3. Acétalisation [Clayden 345](#), [Carey T2 714](#)

##### a. Principe

\* **Bilan**

\* **Mécanisme** [HP PC](#)

Bilan entropique favorable (mieux que deux alcools)

\* **Application**

Synthèse du dioxane [Weissermel 165](#)

##### b. Protection

Longifolène : protection sélective suivie d'une Wittig.

Remarque : ça peut aussi valoir dans l'autre sens, protéger un diol avec cétone (cf [JD](#), [Nicolaou II](#))

389)

Puis, dihydroxylation par l'osmium, et transpo pinacolique, et déprotection.

## **Conclusion**

Polyol : sucre.

Protection sélective [JD64](#), [ICO 415](#)

## LO 24

### L'aromaticité : principe et réactivité (hétérocycles inclus).

Niveau : L2

Prérequis : - Huckel  
- Effet électronique  
- RMN, IR  
- Electromagnétique  
- Mésonérie et conjugaison

Biblio : Clayden, ICO, vollhardt, HP, NTA vert, Frajman, TD, NMR vol1 (Pouchert) Pouchert IR, Fuxa, Lalande PC

Plan :

I. Mise en évidence de l'aromaticité

II. Critères d'aromaticité

1. Approche orbitalaire
2. Règle de Huckel
3. RMN

III. Aromaticité et réactivité

1. S<sub>E</sub>Ar
2. S<sub>N</sub>Ar

## Introduction : HP 569, Vollhardt 628

Molécules cycliques conjugués

1825 Faraday découvre le benzène en chauffant de la graisse de baleine.

Kekulé (serpent) propose une première structure.

Critères d'aromaticité ?

### **I. Mise en évidence de l'aromaticité**

Comparaison entre le benzène et le cyclooctatétraène. (Clayden 172-174, NMR ou ICO 295, HP 577)

	<b>Benzène</b>	<b>Cyclooctatétraène</b>
Planéité	Plan -> toxique car intercalant -> délocalisation des électrons $\pi$ .	Pas plan -> pas de délocalisation
Longueur des liaisons	Même longueur, entre simple et double 139	Deux longueurs (simple et double) 134 et 147
Spectroscopie RMN	H fortement déblindés 7,27	Classique pour alcène 5,70
Réactivité	Substitution	Addition
Thermodynamique	Stabilisation inattendue	Normal

**Transition** : on vient de voir plusieurs différences, il serait bien d'en choisir une qui nous permette à coup sûr de savoir si aromatique ou pas ? Tout d'abord, revenons à l'origine de tous, les électrons...

### **II. Critères d'aromaticité**

#### **1. Approche orbitale**

Rappel de Huckel sur cycle. Montrer le calcul pour le benzène, et les résultats pour d'autres (ICO 292, HP 577). Comparaison benzène/hexatriène, cycloocatétraène, butadiène,.. On retrouve la stabilisation du benzène découverte expérimentalement et la non stabilisation de l'octa.

On en tire le critère d'aromaticité : un annulène est aromatique s'il est plus stable que le polyène linéaire conjugué correspondant. (NTA 215)

**Transition** : il faut connaître énergie des molécules ! complexe ! pas rapide !

#### **2. Règles de Huckel**

Enoncé. TD 405

Etendu aux cycles accolés et aux hétérocycles.

Exemples (hétérocycles Clayden 1148)

**Transition :** Critère théorique, mais ce qui compte c'est l'expérience car nos modèles ont toujours une limite.

3. RMN TD 409, HP 572

Spire de champ magnétique, courant induit créé un champ opposé.

Les protons aromatiques sont donc fortement déblindés.

Exemples : [Clayden 1148](#), [NMR](#), ...

**Transition :** On vient de voir des critères communs aux dérivés aromatiques. Ils ont également une réactivité commune. Pour plus de simplicité, nous l'étudierons sur le benzène.

### III. Aromaticité et réactivité

1. S<sub>E</sub>Ar

a. Homocycles HP 580, ICO 302, Clayden 555-559, Frajman 181

#### **Bilan**

Halogénéation, nitration, sulfonation, acylation, alkylation

#### **Mécanisme**

Intermédiaire de Wheland

Règles de Holleman (seulement sous contrôle cinétique, donc pas pour alkylation et sulfonation ([Lalande 193](#)))

b. Heterocycles Vollhardt 1120, Clayden 1157

Effet de l'hétéroatome.

Exemple de la pyridine : N plus électronégatif, énergie des OM diminue, moins bon nucléophile que benzène. SE plus dure.

Exemple du pyrrole : le doublet participe à l'aromaticité, donc très facile, d'ailleurs polymérise, il faut le distiller avant emploi ! Application à la synthèse de la porphyrine ([Fuxa](#))

2. S<sub>N</sub>Ar

#### **Bilan**

#### **Mécanisme**

Il faut cycle appauvri en électrons

**Application :** synthèse du PEEK [ICO 328](#)

**Heterocycles** [Vollhardt](#), [Clayden 1163](#)

Pyridine réagit bien mais pyrrole non, inverse de tout à l'heure.

Exemple : synthèse de Ketorolac (analgésique)

## **Conclusion**

ET cyclique Woodward-Zeeman

## LO 25

# Réduction en chimie organique.

**Niveau** : L3

**Prérequis** :

- Base de chimie organique (oxydoréduction)
- Oxydoréduction en chimie générale
- Stéréochimie

**Biblio** : Clayden, Brückner, Astruc, Campagne, Carey 2, Casalot, ICO, HP, Tec &Doc, Elschenbroich, Perrin, Rabasso, Vollhardt, Kocienski, Nicolaou II, JD, Kurti

**Plan** :

### **I. Réduction par hydrogénation catalytique**

1. Catalyse hétérogène
2. Catalyse homogène
3. Hydrogénation de liaisons C-X

### **II. Réduction par transferts d'hydrures**

1. Réduction des aldéhydes et cétones
2. Réduction des dérivés d'acides

### **III. Réduction par transferts monoélectroniques**

1. Réduction des alcynes et alcènes
2. Réduction des liaisons C-X

## Introduction :

DO facilement définie en chimie générale, plus délicat en chimie organique. Tableau du [Clayden 36](#).  
On se déplacera d'une colonne à l'autre.

Réactions de réduction difficile à faire, car une molécule peut posséder plusieurs fonctions susceptibles d'être réduites. La réduction doit être chimiosélective.

Trois grandes classes : par les hydrures, hydrogénation catalytique, métaux dissous ([Rabasso 210](#))

Fil rouge : synthèse de la jubavione : [Carey 703](#)

## **I. Hydrogénation catalytique**

### 1. Position du problème (TD 358)

Hydrogénation d'un alcène.

Aspect thermo : très exergonique !

Aspect cinétique : blocage cinétique dû à la forte liaison H-H (423 kJ/mol) ! D'où nécessité d'un catalyseur

#### \* **Principe de la catalyse**

Catalyseur apparaît dans le mécanisme pour induire un chemin réactionnel avec  $E_a$  plus petite ([Scacchi](#)). Il est soit hétérogène, soit homogène

### 2. Hydrogénation en catalyse hétérogène

#### \* **Bilan** [ICO189](#)

Avec Ni de Raney, PtO<sub>2</sub> pour alcène (procédé industriel des huiles [HP 552](#)) et alcyne (procédé industriel du butane-1,4-diol) [ICO 264](#)

#### \* **Mécanisme** [Bruckner 536](#)

Principales étapes puis mécanisme

#### \* **Diastéréospécificité.**

Car addition syn. Exemples [TD 361](#)

#### \* **Catalyseur empoisonné**

Lindlar : Pd déposé sur carbonate de calcium avec acétate de plomb, éventuellement de la quinoléine bénéficie. (20/1 à 40/1) [ICO 264](#)

#### \* **Chimiosélectivité** [ICO 264](#)

Les alcynes sont hydrogénés préférentiellement à toutes les autres fonctions sur palladium et sur nickel. Cette sélectivité n'est pas due à une vitesse de réaction élevée, mais plutôt à une très forte adsorption qui leur permet de déplacer tous les autres groupements fonctionnels des sites actifs du catalyseur.

**#T8** : Hydrogénation chimiosélective : synthèse de la jasmone ([ICO 264](#))

\* **Application #T10** : Synthèse de juvabione !

**Transition** : **#T9** : Hydrogénation : manque de sélectivité (ICO p. 189)

### 3. Hydrogénation en catalyse homogène (ICO189)

Dans les années 60, Sir G Wilkinson (PN 1973) et ses collaborateurs ont développé des catalyseurs solubles, permettant l'hydrogénation des alcènes en phase homogène. Ont permis d'améliorer la sélectivité de nombreuses réactions.

\* **Bilan**

\* **Mécanisme (Astruc)**

\* **Application**

#T10 : Synthèse asymétrique de la L-DOPA (Astruc p. 357 , Elschenbroich p. 429)

#T10 : Synthèse de Crixivian (Clayden 1484)

On revient sur la synthèse que l'on avait commencé, il faut faire des hydrogénations homogènes et hétérogènes.

### 4. Hydrogénation de liaisons C-X

\* **Bilan**

Tableau [ICO 703](#), [Clayden 624](#) : en jouant sur les conditions expérimentales, on peut réduire un grand nombre de substrats.

\* **Exemples**

Nylon [ICO 704](#)

Dérivés carbonylés : [ICO 578](#)

\* **Hydrogénolyse : déprotection sélective de Bn**

Mécanisme [Clayden 622](#)

Application [Nicolaou II 152](#) ; [Kocienski](#)

**Transition** : *Conditions trop dures, alcynes et alcènes réduits !*

## II. Réduction par transfert d'hydrures

### 1. Réduction des cétones et des aldéhydes

#### \*LiAlH<sub>4</sub>

Il réagit violemment avec l'eau et les alcools, on l'utilise dans l'éther anhydre [TD](#), [ICO](#)

Mécanisme

\* **Application #T10** : Synthèse de juvabione !

Exemple de réduction énantiosélective du S-binol [Rabasso](#)

#### \*NaBH<sub>4</sub>

Se décompose lentement dans l'eau, stable en solution aqueuse basique, ne réagit pas avec l'isopropanol à 60°C, on se place à 0°C avec méthanol. (pas soluble dans éther) [ICO](#)

Chimiosélectivité : al>one>énone

#T : Al/one; one et one conjugué avec Luche ([Brückner p. 273](#))

Conditions de Luche : énone>one et en 1,2 (sinon mélange 1,2 et 1,4)

#T : Réactif de Luche ([Kürti p. 269](#) et [Brückner](#))

Séréosélectivité : angle de Bürgi-Dunitz et encombrement. Augmente avec l'encombrement de l'hydrure

#T : Camphre ([ICO](#))

On peut jouer sur l'encombrement des boranes (L-Sélectride)

#### \* L-Sélectride

Les sélectrides sont des boranes encombrés, on s'intéresse au L-sélectride. On peut introduire de la haute diastéréosélectivité [ICO 583](#), [Brückner 276](#)

Tableau comparant les trois hydrures rencontrés et leur diastéréosélectivité sur le camphre.

Modèle moléculaire

### 2. Réduction des dérivés d'acide ([Carey 230](#), [ICO](#) pour les exemples, [Bruckner](#) pour mécanismes)

L'une des réductions partielles les plus difficiles à accomplir, c'est la conversion en aldéhyde sans atteindre le stade de l'alcool.

#### \* BH<sub>3</sub>

N'est pas un hydrure mais un borane. Il veut compléter sa lacune électronique, accepteur de doublet et donc réduit plus vite les groupements carbonyles riches en électrons. Réactivité donc totalement différente des hydrures. Mécanisme

Chimiosélectivité : amide, acide

#### \* Réduction des esters

DIBAL et NaBH<sub>4</sub> ne touche pas aux esters, pratique pour réduire cétone et aldéhyde sans toucher à ester

#### \* Réduction des amides

Méthode d'obtention d'amines. Mécanisme

\* **Réduction des nitriles**

DIBAL (aldéhyde), LiAlH<sub>4</sub> (amine)

### **III. Réduction par transfert monoélectroniques**

#### 1. Réduction des alcynes et alcènes

##### a. Réduction des cycles benzéniques : réduction de Birch

\* **Principe** ICO 334

Bilans

\* **Mécanisme**

Substituants déterminent la régiosélectivité

\* **Discussion**

Cette réaction est précieuse à plusieurs titres :

- Elle conduit à des diènes nonconjugués, difficiles à obtenir autrement
- Des précurseurs de cétones bêta, gamma insaturées (ICO)

\* **Application**

JD

\* **Application #T10** : Synthèse de juvabione !

**Transition** : *on a trouvé une autre méthode plus douce que l'hydrogénation catalytique. On avait vu une façon de faire une réduction ménagée des alcynes en alcènes Z et en E ?*

##### b. Réduction des alcynes

\* **Principe** ICO 276

Bilans, applications

\* **Mécanisme**

**Transition** : *On a vu des réactions de coupures de liaisons C-hétéroatomes*

#### 2. Réduction des liaisons C-X

##### a. Réaction de Barton-McCombie (Bruckner 34)

\* **Bilan**

\* **Mécanisme**

\* **Discussion**

On a du passer par un dérivé d'alcool, car la défonctionnalisation n'a pas lieu avec les

alcools directement. Par contre, on peut directement défonctionnaliser les iodures ou bromures d'alkyle, liaisons à laquelle nous nous n'étions pas encore intéresser. On a bien réduction, avec comme force motrice la création de liaisons X-SnBu<sub>3</sub>

\* **Application Kurti**

**Transition** : pour enlever C=O, on pourrait penser aller jusqu'à l'alcool puis McCombie mais plus simple !

b. **Réaction de Clemmensen** ICO 611

\* **Bilan**

Mécanisme inconnu.

\* **Discussion**

Elle est assez violente et ne peut être utilisé que pour les composés qui n'ont qu'un seul groupement fonctionnel. Elle utilise le zinc métallique qui se dissout dans l'acide chlorhydrique. Lorsque le métal se dissout, il cède deux électrons qui réduisent la liaison C=O

\* **Application Kurti**

## **Conclusion**

Tableau récapitulatif.

Ouverture sur l'oxydation

# LO 26

## Le soufre en chimie organique

**Niveau** : L2

**Prérequis** : - Réactions de base en chimie organique  
- HSAB

**Biblio** : OCP 33, ICO, Clayden, Vollhardt, Carey, Bruckner, Rabasso

**Plan** :

### **I. Le soufre et ses composés**

1. L'atome de soufre
2. Composés soufrés
3. Propriétés acido-basiques
4. Propriétés oxydo-réductrices

### **II. Le soufre comme site réactionnel**

1. Nucléophilie
2. Electrophilie

### **III. Influence du soufre sur la réactivité**

1. Stabilisation des anions
2. Inversion de polarité
3. Sélectivité

## **Introduction** : [Clayden intro chap 46](#)

Le soufre est un composé dont la chimie est très riche et très versatile. Tout comme les odeurs et les goûts de ses composés qui sont souvent très prononcés mais peuvent être agréables ou nauséabonds.

Ex : la mouffette, la truffe

Application : médicament (antibiotique),..

Nous allons au cours de cette leçon étudier cet élément et ses composés en chimie organique, leurs propriétés et réactivités et voir comment on peut les appliquer dans des stratégies de synthèse.

## **I. Le soufre et ses composés**

### **1. Atome de soufre** [Clayden 1248](#)

#### **\* Configuration électronique.**

L'atome de soufre est dans la 16<sup>e</sup> colonne (comme l'oxygène) et la troisième période.

Existence d'orbitales 3d !! vides mais proches en énergie qui vont expliquer une partie de la réactivité du soufre par rapport à l'oxygène. [Rabasso 62](#)

#### **\* Degrés d'oxydation**

Large gamme de degrés d'oxydation : -2 à 6 ([The elements](#))

Exemples

#### **\* Electronegativité**

2,58 selon Pauling. Proche de celle du carbone et loin de celle de l'oxygène.

**Transition** : *Comme cette électronégativité se manifeste-elle dans les composés organosoufrés auxquels on va se limiter ?*

### **2. Composés organosoufrés**

#### **\* Nomenclature** [Rabasso 62](#)

Thioéther

Thiol

Sulfoxyde

Sulfone

Disulfane

Revenir sur les exemples d'intro

#### **\* Liaisons** ([Valeurs ICO 384](#), [Clayden, the elements](#))

C-S non polarisé ! moins forte que C-O, coupure homolytique possible...

C=S moins forte que C=O car orbitale 3d où les électrons  $\pi$  peuvent aller [Rabasso 62](#)

La liaison S-H est moins forte que O-H et sera plus facilement clivée, donc on peut prévoir une

plus grande acidité.

On remarque que S-S est aussi une liaison forte. C'est d'ailleurs comme cela que l'on trouve le soufre à l'état natif S<sub>8</sub>. Soufre jaune et odorant. Contrairement à O-O qui est très faible.

**Transition :** *On connaît les propriétés A/B des alcools : acide faible et base faible dans l'eau. Qu'en est-il pour les composés soufrés ?*

### 3. Propriétés acido-basiques

Les valeurs de pKa trouvés pour les thiols sont inférieures à celles des alcools correspondants. En effet, on a vu que liaison plus faible. L'atome de soufre étant plus gros que l'oxygène, la liaison est plus longue et plus polarisable. Par contre, la faible différence d'électronégativité entre le soufre et l'oxygène fait que cette liaison est très faiblement polarisée : c'est pourquoi les LH dans les thiols très faibles. [ICO 385](#).

Le soufre a aussi un caractère basique. C'est une base très faible. [ICO 385](#).

Une propriété intéressante des composés soufrés est l'acidité du proton en  $\alpha$  du soufre car S stabilise les anions en  $\alpha$ . Exemples de pKa [Clayden 1252](#) et justification orbitale. En effet, S a orbitales très diffuses. Schéma [Clayden 1252](#)

**Transition :** *Au vu des différents degrés d'oxydation accessibles, il est intéressant de regarder les propriétés oxydoréductrices des composés soufrés.*

### 4. Propriétés oxydoréductrices

Les sulfures sont facilement oxydés en sulfoxydes puis en sulfone.

Ex : H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/KMnO<sub>4</sub> [Clayden 1265](#)

Les thiols peuvent aussi s'oxyder en présence de base et en O<sub>2</sub> ou Fe III

#### \* **Application**

Pont disulfures protéine et permanente [ICO 389](#)

**Transition :** *Les propriétés A/B et O/R mises en évidence laissent envisager des réactivités de nucléophilie et d'électrophilie. On s'intéresse tout d'abord au soufre comme site réactionnel.*

## II. Le soufre comme site réactionnel

### 1. Nucléophilie du soufre

#### a. Formation des sulfures

A partir des thiols. Analogie avec Williamson

\* **Bilan**

\* **Mécanisme** [Carey 140 T2](#)

\* **Discussion :**

Comme Williamson mais S meilleur nucléophile

### b. Formation des sulfures

Sels de sulfonium et de sulfoxonium

\* **Bilan**

\* **Mécanisme** [ICO 356](#)

### c. Formation des thioacétals

A partir des thiols. Analogie avec Williamson

\* **Bilan**

\* **Mécanisme** [Clayden 1254](#)

\* **Application** [ICO 562](#)

\* Intérêt

Ils résistent aux conditions acides. La déprotection peut se faire avec  $\text{Hg}_2\text{Cl}_2$ . Ainsi les acétals et thioacétals sont orthogonaux.

C'est pour ça que l'ancien nom des thiols est mercaptant (capte mercure).

**Transition :** *lorsqu'on regard certains composés soufrés. On s'aperçoit que la délocalisation fait apparaître un site électrophile au niveau du soufre, comme pour les carbonyles.*

## 2. Electrophilie du soufre

### a. Sulfonation aromatique

On utilise une solution de  $\text{SO}_3$  dans l'acide sulfurique : oléum.

\* **Bilan**

\* **Mécanisme**

\* **Discussion**

C'est un équilibre renversable

\* **Application**

A l'orientation des groupements : [Clayden 571](#)

**Transition :** *La délocalisation qu'on a vu pour les sulfones permet de former de bons groupes partants.*

### b. Groupes partants

On forme un ester sulfonique : OTS, OMs,.... Effet électroattracteur qui permet de rompre facilement la liaison C-O.

\* **Bilan**

\* **Mécanisme** [ICO 402](#)

**Transition :** *On a vu que le soufre pouvait facilement changer de degrés d'oxydation, cela est mis à profit dans la réduction du DMSO dans la réaction d'oxydation de Swern.*

### c. Oxydation de Swern

C'est une réaction très utilisée en chimie organique et qui a l'avantage de s'arrêter à l'aldéhyde dans l'oxydation d'un alcool.

\* **Bilan**

\* **Mécanisme**

\* **Application** [ICO 412](#)

**Transition :** *Comme on l'a vu dans la première partie sur les propriétés A/B en  $\alpha$  du soufre, la présence de celui-ci influe sur la réactivité de la molécule.*

### III. Influence du soufre sur la réactivité

#### 1. Stabilisation des anions

On en a déjà parlé, ils peuvent se former mais on peut ensuite les utiliser.

**\* Application**

Synthèse de la biotine [Clayden 1254](#)

**Transition :** *Cette stabilisation peut être mise à profit en synthèse pour réaliser une inversion de polarité.*

#### 2. Inversion de polarité

**\* Application**

Synthèse [Clayden 1255](#)

**\* Intérêt**

Analyse rétrosynthétique

**Transition :** *On a vu la formation des sels de sulfonium et de sulfoxonium. Dans les deux composés, le soufre ne présente pas le même caractère mou/dur et cela permet d'induire une régiosélectivité*

#### 3. Sélectivité

**\* Régiosélectivité**

[Bruckner 312, ICO 609](#)

Ylure de sulfonium et de sulfoxonium.

Epoxyde et cyclopropane.

**\* Stéréosélectivité**

[Clayden 1266](#)

Sulfoxides chiraux ! peuvent servir à la résolution d'un racémique ou encore dans l'induction chirale.

### Conclusion

Bilan.

MacCombie, Julia,...

## LO 27

# Réactions de formation de cycle en chimie organique (réactions de Diels-Alder exclues).

**Niveau** : L3

**Prérequis** : - contrôle thermodynamique/cinétique  
- Notion de cinétique (enthalpie, entropie d'activation, ET)  
- Conformation/configuration  
- Notions de réaction radicalaires, notions de photochimie (cycloaddition), réactions de bases en chimie organique  
- Notions de chimie de coordination.

**Biblio** : OCP 74 et 54, Clayden, Eliel, Lehn, Carey T2

**Plan** :

### **I. Etude générale de la formation de cycle**

1. Aspect thermodynamique
2. Aspect cinétique
3. Influences de la nature des atomes et des substituants

### **II. Formation de cycles communs**

1. Acétalisation
2. Condensation de Dieckman (Seulement s'il y a le temps !)
3. Annélation de Robinson
4. Cyclisation radicalaire

### **III. Formation de petits cycles**

1. Formation d'époxyde
2. Formation de cyclopropane
3. Cycloaddition [2+2]

### **IV. Formation de macrocycles**

1. Macrolactonisation
2. Effet template (Seulement s'il y a le temps !)
3. Métathèse

Remarque que NC a eu du jury : Niveau trop élevé : Simmons-Smith, effet template (ether-couronnes) ; RCM indispensable mais sans indiquer le mécanisme, juste le bilan

## Introduction :

### Exemples de cycles naturels :

- Acide salicylique (Partout), cycle à 6 très commun dans la nature ! dans les fruits, plantes, aspirine
  - Sucre, glucose !
  - Vitamine C (Partout), cycle à 5 très commun également, hétérocycle, dans les fruits, synthétiser pour carence ou antioxydant.
  - Stéroïdes (Clayden p. 1441), pleins de cycles accolés, dans le corps
  - Pyréthrine (OCP 54 p. 15), cycles à 3 et 5, dans certains membres de la famille des chrysanthèmes, propriétés insecticide
  - Porphyrine (Biochimie), macrocycle, hétérocycles, dans la chlorophylle (Mg), hémoglobine (Fe)
- Comment peut-on arriver à les synthétiser ? Différentes considérations seront-elles à prendre en fonction de la taille du cycle ?

## I. Etude générale de la formation de cycles

**(LONG, être très concis le jour J pour ne pas tenir plus de 15 min...)**

La formation d'un cycle peut être réalisée à partir d'une chaîne ou d'un ensemble de fragments linéaires. Quelles que soient la nature des produits de départ et de la méthode utilisée, la dernière étape est presque toujours une cyclisation = la connexion des deux extrémités d'une chaîne. (Lehn p. 4) Schéma explicatif. Toujours le problème de privilégier l'intra par rapport à l'inter !!!

Voyons les facteurs qui régissent la cyclisation. On va tout d'abord s'intéresser à la stabilité des cycles formés en étudiant l'aspect thermodynamique.

### 1. Aspect thermodynamique

\* Notion de tension de cycle (Eliel p. 687)

Von Baeyer en 1885 a été le premier à indiquer que la formation de composés comportant des petits cycles implique une tension. Par exemple, dans le cyclopropane, l'angle entre les liaisons C-C doit, pour des raisons géométriques, être égal à  $60^\circ$ . Or angle C tétraédrique =  $109^\circ 28'$ , il y a une déviation de  $49^\circ 28'$  par rapport à la norme.

#### Modèle moléculaire

Mais les calculs faits plus tard ont montré que la tension n'était pas que angulaire. La tension calculée introduite dans une molécule tend à se minimiser en se distribuant dans plusieurs modes :

- tension de liaison = dépend de la longueur de la liaison.
- tension angulaire = tout écart à l'angle de  $109^\circ$  entraîne une tension.
- tension de torsion (Pitzer) = interactions répulsives entre les substituant et les liaisons d'atomes adjacents ; régit les conformations éclipsées/décalsés par exemple
- tension entre atomes non liés (Van der Waals) = énergie impliquée lorsque des groupes non liés directement sont trop proches.

Les tensions dans les cyclanes ne sont donc pas uniquement des tensions angulaires et, par suite, il est souhaitable de définir la tension de manière complètement différente, en termes d'énergie. La tension est l'excès observé par rapport à la chaleur de formation « calculée » (ou de façon pratique, la chaleur de combustion).

Pour un cycloalcane, on considère d'un point de vue pratique, bien qu'un peu arbitraire, qu'il

s'agit de la chaleur de formation ou de combustion d'un groupe CH<sub>2</sub> multiplié par le nombre d'atomes de carbone du cycle

#T : [graphe Chaleur de combustion/Tension= f\(n\) \(Clayden p. 455\)](#)

Référence : chaîne linéaire correspondante, pas de tension. Son enthalpie de combustion = n\*658,7 kJ/mol. Toute déviation correspondant à une tension.

### \* Les différentes familles de cycles

Les données du tableau suggèrent que les composés cycliques pourraient être divisés en quatre familles.

Petits cycles : trois ou quatre chaînons

Cycles communs : cinq ou six

Cycles moyens : huit à onze

Cycles grands : plus de douze

### \* Interprétation (Eliel et Clayden)

Comment expliquer cette courbe étrange ? [Avec modèle moléculaire ?](#)

- **Cycle à 3** : pas le choix, les trois atomes dans le plan. Donc tension angulaire très forte mais aussi tension de torsion très forte car tous les C-H éclipsés !

- **Cycle à 4**, conformation plissée pour éviter les tensions de torsion (C-H éclipsé) mais du coup diminue l'angle, tension angulaire augmente.

- **Cycle à 5**, enveloppe alors que si plan, angle proche de 109° ! Oui mais tension de torsion (40 kJ/mol [OCP 54](#)), donc enveloppe pour diminuer la tension de torsion bien que cela augmente la tension angulaire (27 kJ/mol [OCP 54](#) !). De plus, les atomes du cycle prennent successivement la position hors du plan, ce qui fait que les cyclopentanes ont des propriétés conformationnelles beaucoup moins définies que le cyclohexane. Plus flexible !

- **Cycle à 6** sans tension car possibilité d'une conformation chaise où les angles sont quasiment ceux du C tétraédrique. De plus, toutes les liaisons C-H voisines sont décalées.

- **Cycles moyens**, s'ils ne comportent pas de tension angulaire, ils comportent un grand nombre de paires d'atomes d'hydrogène éclipsés sur des groupes CH<sub>2</sub> adjacents qui interfèrent les uns avec les autres à travers le cycle : « tension transannulaire » (Prelog 1959); (tension = énergie entre atomes non liés). Il se produira alors une déformation angulaire -> tension angulaire plus que compensée par une réduction concomitante des tensions d'éclipse (tension de Pitzer) et transannulaire (van der Waals). [Modèle moléculaire avec 8 carbones](#)

- **Cycles grands** : pratiquement sans tension.

### \* Bilan :

Le cycle à 6 le plus stable thermodynamiquement. Cycles à 5 et à 6 peuvent se former sous contrôle thermodynamique car plus ou aussi stables que chaînes linéaires ce qui n'est pas le cas des autres.

**Transition** : *Maintenant que nous avons leur stabilité, voyons l'aspect cinétique de leur formation*

## 2. [Aspects cinétiques](#) (Eliel, Clayden, OCP)

### \* Enthalpie d'activation

La vitesse de la réaction dépend de l'enthalpie libre d'activation qui comprend deux termes :

### Schéma d'un profil réactionnel

\* Enthalpie d'activation -> formation et rupture de liaison, tension

\* Entropie d'activation -> disposition favorable des atomes. Plus la chaîne est longue, plus la probabilité que les deux extrémités se rencontrent est faible, donc une entropie d'activation négative. Plus la chaîne est longue, plus le nombre de degré de liberté de rotations perdus est grand. Donc une entropie d'activation négative.

Montrer graphe du [Eliel](#). On explique

### \* Application

- Cycle à 3 : entropie très favorable (atomes proches, près à se lier)  
enthalpie très défavorable (forte tension)
- Cycle à 4 : entropie défavorable (atomes loin, pas près de se lier)  
Enthalpie défavorable (forte tension)
- Cycle à 5 : entropie très favorable (grande flexibilité)  
Enthalpie favorable (faible tension)
- Cycle à 6 : entropie favorable (flexibilité mais moindre que pour 5)  
Enthalpie très favorable (pas de tension)
- Cycles moyens : entropie défavorable (probabilité de rencontre et perte de liberté)  
Enthalpie défavorable (tension)
- Cycles grands : entropie très défavorable (probabilité de rencontre très faible)  
Enthalpie joue peu

-> Faire un tableau récapitulatif ?

### \* Bilan :

Le cycle à 5 est le plus favorisé cinétiquement.

Cycle à 6 se forme facilement.

Cycle à 3 facile car atomes très proches, Cycle à 4 moins.

Les grands cycles forment un challenge de nos jours. Facteur entropique très défavorable !

**Transition** : *Comment peut-on jouer sur cette vitesse ?*

## 3. Influence de la nature des atomes et des substituants

### Hétérocycles ([Eliel](#), [Lehn](#))

L'une des principales sources de tension dans les cycles moyens est la répulsion transannulaire des atomes d'hydrogène des groupes CH<sub>2</sub>. Par suite, on peut s'attendre à ce que le remplacement de tels groupes par des hétéroatomes (O, S ou NH) ou des atomes de carbone hybridés réduise la tension. En effet, exemple de la cyclisation de mono et diéthers phénoliques.

Exemple : [Lehn p. 9](#)

### Effet Thorpe-Ingold ([Eliel](#), [Clayden](#)) Effet thermo et cinétique

Tension normal 112,5° et non 109,5° ! Donc substituants dialkylés force à 109°. Bien pour la formation de petits cycles. Pour les grands cycles, les substituants diminuent dès le départ le degré de liberté et donc l'entropie. La perte d'entropie par cyclisation est donc moins significative.

Exemple : [Eliel p. 695, fermeture des chlorhydrines.](#)

### Règles de Baldwin [OCP 54](#), [Eliel](#)

*Empirique mais peuvent s'expliquer par des effets stéréoelectroniques*

**Transition :** *Maintenant voyons sur quelques exemples, d'abord les plus faciles à former 5 et 6, puis nous verrons qu'il est plus délicat de former des petits cycles et des macrocycles.*

## II. Formation de cycles communs

**Problème** : aucun, favorisé thermodynamiquement et cinétiquement.  
De ce fait, très utilisé en synthèse comme par exemple en protection.

### 1. Acétalisation

\* **Bilan sur un exemple simple** [Clayden p. 346](#)

**Pas de mécanisme**

\* **Discussion**

Protection. Facteur entropique nul. Déplacement d'équilibre par Dean-Stark car équilibre très peu déplacé. Cinétique augmentée par ajout d'un catalyseur acide.

\* **Exemple concret**

[Vollhardt p. 1074](#) : Synthèse de la vitamine

**Transition** : *Pas seulement utilisé en protection, mais aussi pour la construction de squelette.*

### 2. Réaction de Dieckman (Seulement s'il y a le temps !)

\* **Bilan sur un exemple simple** [Clayden p. 727](#)

**Pas de mécanisme (Claisen intra !)**

\* **Discussion** [Carey T2 p. 88](#)

La condensation des esters étant réversibles, la structure des produits est régie par le contrôle thermodynamique et, dans les cas où la formation de plusieurs énolates est possible, on obtient le produit qui dérive de l'énolate conduisant au produit le plus stable. Exemple. L'un des réactifs doit jouer préférentiellement le rôle d'accepteur et l'autre celui de nucléophile afin d'obtenir de bons rendements.

\* **Exemple concret**

[Kürti p. 139](#) : synthèse de la saccharine, produit naturel

Synthèse de la corylone, très utilisée en agro-alimentaire pour son odeur de café et caramel.

**Transition** : *Ce type de condensation est très efficace pour créer des liaisons C-C et, par là-même des cycles, ce qui a donné lieu à d'autres réactions du même type très prisées de nos jours.*

### 3. Annelation de Robinson (PN 1947)

\* **Bilan sur un exemple simple** [Clayden p. 761](#)

\* **Mécanisme sur exemple** [Clayden p. 761](#)

\* **Discussion** [Carey T2 p. 77](#)

Les conditions élaborées à l'origine pour la réaction d'annélation de Robinson sont telles que la composition des énolates de cétone est sous contrôle thermodynamique. Il s'ensuit habituellement la formation de l'énolate le plus substitué. Exemple 4. On arrive à l'autre régiochimie en utilisant l'énamine de la cétone. L'énamine la moins substituée est favorisée ([p. 32](#)). Exemple 5.

Sélectivité en 1,4 thermodynamique. En effet, on suppose termes entropiques égaux et on regarde enthalpie : Aldolisation : C-C et C-OH contre C=O et C-H ; Robinson : C-C et C-H contre C=C et C-H. Gros inconvénient : faiblesse des rendements (Diels-Alder) ([ICO p. 631](#))

\* **Exemple concret**

Kürti p. 385 : synthèse de la guanacastepene A, produit naturel ; Les stéroïdes.

**Transition :** *Les cyclisations ioniques ne sont pas les seuls mécanismes possibles, on peut également utiliser des mécanismes radicalaires.*

#### 4. Cyclisation radicalaire

\* **Bilan sur un exemple simple** Carey T2 p. 554

\* **Mécanisme sur exemple** Carey T2 p. 554

\* **Discussion**

L'étape de cyclisation doit être rapide par rapport à l'ablation d'hydrogène du stannane. *Règles de Baldwin*. Substituants (effets stériques et stabilisateurs)

**Transition :** *Maintenant voyons le cas des cycles qui posent problèmes.*

### III. Formation de petits cycles

**Problème :** forte tension, entropie peut être défavorable.

#### 1. Formation d'un époxyde

**Epoxyde**

Heterocycle à 3 chaînons : grande tension allégée par rapport au cyclopropane par la présence d'un atome d'oxygène.

**Rappel :** dans l'exemple de Thorpe-Ingold, nous avons déjà vu un exemple d'époxydation et comment on pouvait contrer l'effet entropique.

##### a. Oxydation d'un alcène (intermoléculaire)

\* **Bilan sur un exemple simple** Clayden p. 508

**Pas de mécanisme**

\* **Discussion** Clayden p. 508

Les alcènes les plus substitués s'époxydent le plus vite. Effets électroniques des substituants.

Remarque : dans le corps, des enzymes catalysent des réactions d'oxydation des alcènes pour les rendre plus polaires et donc solubles dans l'eau. Passent par époxydes, très réactifs qui endommagent ADN !

\* **Exemple concret**

Kürti p. 363 : synthèse de l'isopentenylpaxiline. Epoxydation diastéréosélective sur la face la moins encombrée.

JD 21 : époxydation sélective de la carvone

**Transition :** *On peut jouer sur le facteur entropique...*

##### b. Ylures de sulfonium (intramoléculaire)

\* **Bilan sur un exemple simple** Clayden p. 1258

\* **Mécanisme sur exemple** [Clayden p.1258](#)

\* **Discussion**

Cyclisation très facile car atomes très proches. Facteur entropique très fort.

\* **Exemple :**

[Clayden p. 1259](#) : synthèse d'un  $\beta$ -bloquant

**Transition :** *Et si on stabilise l'ylure de sulfonium...*

## 2. Formation d'un cyclopropane

**Cyclopropane :** Cycle à 3 chaînons : grande tension.

\* **Bilan sur un exemple simple** [Clayden p. 1261](#)

\* **Mécanisme sur exemple** [Clayden p. 1261](#)

\* **Discussion** [Clayden p. 1260](#)

Pourquoi l'ylure stabilisé préfère-t-il réagir avec la double liaison ? Pour le comprendre, considérons d'abord la réaction d'un ylure simple non stabilisé avec une cétone insaturée. L'énone possède deux sites électrophiles. L'attaque la plus rapide est l'attaque directe 1,2. Cette étape est irréversible, et la substitution ultérieure du groupe partant sulfure par l'alcoolate donne un époxyde. Le fait que le cyclopropane serait éventuellement plus stable est sans importance : l'époxyde se forme plus vite et est donc le produit cinétique. Avec un ylure stabilisé, l'addition directe sur le groupement carbonyle est probablement la plus rapide mais les produits de départ sont assez stables pour que la réaction soit réversible et l'ylure de sulfonium est à nouveau expulsé avant que l'époxyde ait le temps de se former. Pendant ce temps, une partie de l'ylure s'additionne en 1,4. Elle est plus lente mais énergétiquement plus favorisée par que la nouvelle liaison C-C se fait aux dépens de la liaison  $\text{Pi C=C}$  faible plutôt qu'aux dépens de la liaison  $\text{Pi C=O}$  forte et elle est donc irréversible. Cyclopropane, produit thermodynamique.

**Transition :** *Et pour cycle à 4 chaînons*

## 3. Cycloaddition [2+2]

**Cycle à 4 chaînons :** défavorisé entropiquement et enthalpiquement...Comment faire ???

\* **Bilan sur un exemple simple** [Clayden p. 928](#)

\* **Mécanisme sur exemple** [Clayden p. 928](#)

Diagramme orbitalaire, montrer le rôle de la photochimie.

\* **Discussion** [Clayden p. 1260](#)

On obtient en général l'état de transition le moins encombré. Etant donné la tension de cycle, pourquoi pas revenir en arrière ? Cette réaction inverse est gouvernée par les règles de Woodward-Hoffmann, tout comme la réaction direct, et pour revenir en arrière, il faudrait que les produits absorbent de la lumière. Mais comme ils ont maintenant perdu leurs liaisons  $\text{Pi}$ , ils n'ont plus d'orbitales vides de faible énergie dans lesquelles la lumière peut promouvoir des électrons. La réaction photochimique inverse est impossible simplement parce qu'il n'y a pas de mécanisme permettant aux composés d'absorber la lumière. La réaction est irréversible !!

\* **Exemple :**

[Actu chimique juin 2000](#) : TP diels-alder Intérêt en médecine pour piéger petites molécules.

**Transition :** *Nous avons vu comment vaincre le problème des petits cycles, et les grands cycles ?*

## IV. Formation de cycles moyens et grands

**Problèmes :** privilégier la réaction intra par rapport à l'inter. Facteur entropique à vaincre : probabilité de rencontre et diminution des degrés de liberté.

### 1. Macrolactonisation

Lehn p. 117 : Parfums : exaltolide ; ambrettolide ; Antibiotiques : picromycine, érythromycine...  
En raison de leur intérêt biologique, de nombreuses méthodes de synthèse ont été développées.  
On va étudier l'exemple de la macrolactonisation de Keck

\* **Bilan sur un exemple simple** Kürti p. 238

**Pas de mécanisme**

\* **Discussion** Kürti p. 238

1. Haute dilution < 0,03 M

Principe (Lehn p. 39) : réaction de cyclisation intra ordre 1, condensation inter ordre 2. Par conséquent la dilution doit favoriser la cyclisation.

2. ajout goutte à goutte du réactif

\* **Exemple concret**

Kürti p. 239 : synthèse d'un fongicide naturel, Hectochlorin

**Transition :** *Par dilution, on force le composé à réagir sur lui-même, on peut lui rajouter une contrainte stérique...*

### 2. Effet template cinétique (Seulement s'il y a le temps !)

OCP p. 17-18

\* **Principe**

On augmente la probabilité de rencontre des extrémités -> facteur entropique.  
Avec la taille du cation, on peut même choisir la taille du cycle.

\* **Exemples**

Simple pour décrire le principe ; Exemple pour l'importance de la taille du cation ; nécessité pour la synthèse de la phthalocyanine.

**Transition :** *Pas toujours évident, surtout s'il y a plusieurs sites électrophiles ou nucléophiles. Révolution avec la métathèse.*

### 3. Métathèse (Chauvin PN 2005)

\* **Bilan sur un exemple simple** Clayden p. 1074

\* **Pas de mécanisme**

\* **Discussion** Clayden p. 1075

Excellente méthode des cycles difficiles à faire. Le catalyseur permet la rencontre entre les extrémités. Problème résolu ! Compatible avec de nombreux groupes fonctionnels. E-sélective. Centres chiraux non racémisés.

\* **Exemple concret**

Kürti p. 11 : Synthèse de la griseovridine, antibiotique

## **Conclusion**

Nicolaou p. 578 Synthèse de la structure d'un stéroïde en une seule étape par une succession de réaction de Heck

## LO 28

# Protection de groupes fonctionnels en chimie organique ; applications

**Niveau** : L3

**Prérequis** : - Réactivité carbonyles ; alcools ; acides ; amides  
- Notion de sucres et peptides

**Biblio** : Clayden, Nicolaou II, Kociensky, Carey T2, OCP 95  
Livre pour mécanisme de déprotection des éthers et DDQ... Barsu ?

**Plan** :

### **I. Position du problème**

1. Caractéristiques des GP
2. Sélectivité

### **II. Protection des groupements hydroxyles**

1. Réactivité à masquer
2. Sous forme d'éthers
3. Sous forme d'éthers silylés

### **III. Protection des groupements amino et carboxyliques : application à la synthèse peptidique**

1. Position du problème
2. Protection du groupement amino
3. Protection du groupement carboxyle
4. Application à la synthèse de l'aspartame

## Introduction :

Exemple de la Vancomycin.

Equipe veut fixer des sucres mais trop de fonctions alcools ou amines ou peuvent se fixer. Besoin de protection

### **I. Position du problème**

On va mettre en évidence le problème sur un exemple simple, celui du longifolène (Carey T2 714)

On veut faire une Wittig mais problème : deux positions possibles ! Il faut protéger !

Plusieurs questions doivent se poser avant d'entreprendre une protection, dont la première :

- Quelle est la réactivité à masquer ?

Pour les carbonyles : électrophilie et acidité du H en  $\alpha$  (OCP 95 p. 6)

Maintenant, on doit choisir le GP approprié.

- Quelles caractéristiques doit-il avoir ?

#### **1. Caractéristiques des GP** Kociensky p. 2

Sept considérations :

- Facilement et efficacement introduits
- Peu coûteux et facilement disponible
- Facile à caractériser et pas de nouveaux centres stéréogènes
- Stable par chromatographie
- Stable pour une large gamme de conditions opératoires
- Enlever sélectivement et efficacement sous de très hautes spécificités réactions
- Les produits secondaires de la déprotection doivent être facilement séparés du substrat

Problème : deux étapes en plus qui jouent sur le rendement, pas d'ajout de valeur aux produits. La protection n'est pas un principe mais un remède.

On a annoncé toutes les conditions qu'un GP idéal doit avoir. Cependant, on devra des fois se contenter de groupes remplissant pas l'un ou l'autre des critères. Il existe pourtant un des critères qui est indispensable, c'est la sélectivité de la réaction de protection et de déprotection.

#### **2. Sélectivité**

##### **a. Protection**

Pour le longifolène, la protection proposée est acétalisation. Rendement [ICO 567](#). Mécanisme.

Elle est sélective puisqu'elle protège un seul des deux carbonyles (celui-ci étant plus électrophile que la cétone  $\alpha$ - $\beta$  insaturée).

Et si on veut l'autre carbonyle ? On introduit un thioacétal ([ICO 563](#))

**Transition :** *Comment peut-on les enlever, peut-on enlever un et pas l'autre ? Oui !*

## b. Déprotection

Ces deux groupements sont déprotégés dans différentes conditions. Mécanismes (pour thioacetal, voir [Clayden 1254](#)) Donc on peut en déprotéger un et pas l'autre. (ICO 435, [Kociensky 78](#)). On dit qu'ils sont orthogonaux, càd que les conditions de déprotection de l'un ne touche pas à l'autre. [Kociensky p. 3](#)

On remplit un tableau : réactivité à masquer/ conditions de protection/ conditions de déprotection suivant le modèle du [Clayden 657](#).

**Transition :** *on revient sur la vancomycine, l'un des problème est le groupe hydroxyle à protéger.*

## II. Protection des groupements hydroxyles

### 1. Réactivité à masquer [Kociensky 188](#)

Acide, nucléophile, facilement oxydé. Il peut participer à de nombreuses réactions nucléophiles sous des conditions douces.

Il existe 200 GP différents ! On en présente que deux classes

### 2. Sous forme d'éthers

Synthèse de Williamson [Kocienski 235](#)

#### \* Methyl éther

Le plus stable des éthers, tellement que ça peut devenir un inconvénient car les conditions dures de déprotection (clivage  $\text{BBr}_3$ ,  $\text{BCl}_3$ ) peuvent attaquer d'autres fonctions. Mais pour phénols, moins dures. [Kocienski 230](#)

#### \* Benzyl éther

Ils sont eux-aussi très robustes en milieu acide et basique, résistent aux hydrures métalliques, agents oxydants (PCC, PDC, DMP,...). Formation et clivage (Pd/C, Lewis acide, réduction métallique, oxydation) [Kocienski 241](#)

#### \* Paramethoxybenzyl

Découvert par Yonemistu en 1982, devenu très rapidement très important. Ils sont moins stables que les benzyl en milieu acide (acide minéral aqueux, acide camphorsulfonique suffisant pour le cliver). Cependant, leur grand avantage, c'est qu'il peut être enlever sous des conditions spécifiques qui ne touchent pas aux benzyl. Formation, clivage (DDQ) [Kocienski 257](#)

Benzyl et PMB sont orthogonaux. [Kocienski 243](#)

Remplir le tableau

**Transition :** *On a vu ici des groupements avec déprotection dans des conditions dures et très spécifiques. Pour les alcools, la classe de groupement protecteur la plus utilisée est indiscutablement les éthers silylés -> condition de protection et déprotection beaucoup plus simples.*

Exemple de la vancomycin qui utilise OBn ([Nicolaou 261](#)), mais autre alcool à protéger avec un groupement orthogonal, lequel ?

### 3. Sous forme d'éthers silylés (Kocienski 189)

Très populaires car leurs conditions de formation et de déprotection sont douces et leur stabilité peut être facilement modulée par variations des substituants.

Exemples : TMS, TES, TBS, TBDS

#### \* Mécanisme

Formation, rôle de la base

#### \* Clivage

Milieu fluorure car Si-F plus forte que Si-O [Clayden pour mécanisme](#)

Ex : HF-pyridine, TBAF

#### \* Discussion

Il est une règle : plus les substituants sont gros, plus grande est la stabilité envers les hydrolyses acides et basiques, les organolithiens, magnésiens, oxydation, réduction, chromatographie. Ex : TMS supporte pas colonne. Mais ce n'est pas tout, effets électroniques importants.

Ainsi, les groupements attracteurs (phenyl) coopèrent avec les effets stériques pour améliorer la stabilité en milieu acide (Me/Ph : 1/400) mais en milieu basique, ils sont opposés (Me/Ph : 1). Donner ordre relatif et résultats expérimentaux

#### \* Application de cette différence de stabilité

*Exemple : Rapamycin (étude cinétique avec différents éther silylés)*

On peut jouer sur alcools primaires/secondaires [202](#)

Conditions orthogonales pour les différents éthers [201](#)

Vancomycin, deuxième alcool protéger au TBS ainsi déprotection de OBn tranquillo.

**Transition :** *C'est en effet, ce qui a été choisi dans la vancomycin : tous les alcools au TBS. Cependant, il faut encore protéger acide carbo et amines (p. 268). Problème que l'on retrouve dans la synthèse peptidique.*

### III. Protection des groupements aminos et carboxyles : Application à la synthèse peptidique

#### 1. Position du problème

Adapter le raisonnement Leu-Gly du [clayden 651](#) à l'aspartame. [Clayden 655](#), [ICO 682](#)  
Comment faire Asp-Phe ? on donne les sous-produits indésirables. Nécessité de protection et d'activation.

**Transition :** *il nous faut connaître les groupes protecteurs des acides et des amines*

#### 2. Protection des groupements amino

\* **Réactivité à masquer**

Nucléophilie, acide, basique [Kocienski 488](#)

\* **GP [ICO 682](#)**

La classe de protection la plus répandue est le carbamate : CBz, Boc, Fmoc

\* **Mécanisme**

Protection/déprotection pour chaque [Clayden/ICO](#)

\* **Remarque**

Boc : inerte à l'hydrogénolyse, basique, nucléophile

Cbz : pierre angulaire de la synthèse peptidique

Fmoc : stable en milieu acide.

Boc et Fmoc sont orthogonaux

Remplir le tableau

#### 3. Protection des groupements carboxyles

\* **Réactivité à masquer**

Electrophilie, acide [Kociensky 394](#)

\* **GP [ICO 683](#)**

Ester, utilisation d'un Dean-Stark ([TD PC](#), [HP PC](#),...)

Remplir le tableau

#### 4. Application à la synthèse de l'aspartame

Asp-Phe : [ICO 683](#) et on a l'aspartame ! (dans Clayden aussi...)

Vancomycin [268](#) : protection à l'estérification, Boc et activation par HOBt

## **Conclusion**

On remplit le tableau et on revient sur la vancomycine.

## LO 29

# Spectroscopie IR : principe et application à la détermination des structures

**Niveau** : PC

**Prérequis** : - modèle ondulatoire de lumière  
- oscillation harmonique, résonance  
- Beer Lambert  
- Chimie organique de base (fonction)

**Biblio** : HP PC, Hollas, Hesse, Daumarie, Silverstein, Atkins, Rouessac

**Plan** :

### **I. Interaction rayonnement-matière**

1. Niveaux d'énergie d'une molécule
2. Transitions spectrales

### **II. Principe de la spectroscopie IR**

1. Vibration des molécules
2. Principales bandes d'absorption
3. Aspect expérimental

### **III. Application en chimie organique**

1. Analyse d'une molécule inconnue
2. Suivi de réaction

## II. 1. Notions de spectroscopie IR et RMN ; détermination de structures.

Les connaissances contenues dans ce paragraphe ne peuvent en aucun cas faire l'objet d'une épreuve d'évaluation à l'écrit comme à l'oral.

Les méthodes présentées doivent être considérées comme des outils indispensables à la détermination des structures moléculaires et sont utilisées tout au long de l'année. Des tables de données (fréquences IR, déplacements chimiques en RMN) sont utilisées pour la détermination de structures simples.

### Programme

### Commentaires

Principe de la spectroscopie IR : notions qualitatives Les bandes caractéristiques des principaux groupes élémentaires sur les modes normaux de vibration fonctionnels sont présentées.  
moléculaire.

## Introduction :

Définition de la spectro : discipline expérimentale où on étudie l'absorption, l'émission ou la diffusion de rayonnement électromagnétique par des atomes ou des molécules. Permet de déterminer la structure de la matière. [Hollas 1](#)

Et ça on le voit tous les jours ! Pourquoi cette solution est violette, parce qu'elle absorbe la couleur complémentaire !

**#Exp :** cuve de permanganate + réseau 140 traits. Absorption dans le visible

Avec éthanol, rien. ([Hollas p.131](#)) Il faut chercher une autre gamme de fréquence sur le spectre électromagnétique.

On choisit le domaine IR (12800 à 10 cm<sup>-1</sup>) et en particulier l'IR moyen (4000 à 670cm<sup>-1</sup>) ([Skoog p. 381](#))

**#T :** Spectre de l'éthanol ([silverstein](#))

On va essayer de comprendre ce spectre et comment on l'a obtenu.

Ils vont nous permettre de déterminer la structure de certaines molécules notamment en chimie organique de suivre une réaction, d'en vérifier la pureté. Enoncer le plan.

## I. Interaction rayonnement-matière

### 1. Niveaux d'énergie d'une molécule [HP 466](#)

Molécule possède énergie cinétique, rotationnelle, vibration, électronique.

La MQ nous dit que quantifiée. On admet que ces termes sont indépendants, donc on somme les énergies.

Disposition des niveaux d'énergie

**Transition :** *utilise la possibilité de transition entre ces différents niveaux d'énergie*

### 2. Transitions spectrales [HP 470](#)

Absorption ou émission d'une onde électromagnétique.  $\Delta E = h\nu$ .

Donner ordre de grandeur : on va avoir différentes spectroscopie pour chaque OdG.

Ainsi, dans l'UV-visible, on observe des transitions électroniques et les transitions vibrationnelles se situent dans l'IR, c'est elles que nous allons étudier aujourd'hui.

Pour quantifier, on mesure intensité incidente et reçue. Détermine A, l'absorbance et T, la transmittance. Loi de Beer-Lambert.

Retour au spectre : explication de l'abscisse et de l'ordonnée

## II. Principe de la spectroscopie IR

### 1. Vibration des molécules

#### a. Molécules diatomiques

Classique : modélisation par un ressort. Exemples de valeurs de k.

Quantique : énergie quantifiée. Règles : moment dipolaire varie,  $\Delta n = \pm 1$

#### b. Molécules polyatomiques HP, Hollas

Dans le cas des molécules polyatomiques, la situation est beaucoup plus complexe : les différents oscillateurs constitués de deux atomes liés par une liaison covalente sont couplés. Les liaisons subissent non seulement des mouvements de vibration, d'élongation, mais également divers mouvements de déformation angulaire qui modifient les angles de liaison.

Vibrations d'élongation et de déformation possibles.

MNV : mouvement indépendant et synchrone d'atomes ou de groupes d'atomes qui peut être excité sans entraîner l'excitation des autres MNV. Il est caractérisé par la vibration à une seule fréquence et non une superposition de fréquences. (Atkins)

Pour une molécule à N atomes : non linéaire  $3N-6$  MNV ; linéaire  $3N-5$  MNV

On peut donc espérer qu'une fonction organique, composée d'un certain nombre d'atomes qui conservent leur fréquence de vibration, quelle que soit la molécule à laquelle il est attaché. Empiriquement, on a bien constaté une corrélation entre les positions des maxima d'absorption de certaines bandes et la présence de fonctions organiques. Un outil très puissant pour sonder un échantillon. (Rouessac p. 171).

Un mode normal de vibration fait intervenir un déplacement de tous les atomes de la molécule. Néanmoins, dans certaines circonstances, le mouvement est plus ou moins localisé dans une partie de la molécule. Dans l'alcool éthylique, le mouvement de l'atome d'hydrogène du groupe OH est approximativement celui qu'il aurait s'il était attaché à une masse infinie par une liaison dont la constante de force est caractéristique d'une liaison OH. C'est pour cette raison que l'on parle de nombre d'onde caractéristique d'une liaison OH. (Hollas p. 137)

### 2. Principales bandes d'adsorption

On parle de bandes et pas de pics car on a transition avec les sous-niveaux rotationnels et on est en phase condensée. Les pics se superposent (mais en phase gazeuse, bonne résolution Hollas 154)

Différents domaines : empreinte digitale, autre avec fonctions caractéristiques

Montrer table de nombres d'onde.

Discuter des effets inductifs, mésomères, liaisons H,...

Exemples de spectres (Silverstein)

Chlorure d'acyle, amide,...

### 3. Aspect expérimental

Echantillon.

Types de spectromètre (scanning, TF,.. Hesse 41)

## III. Applications en chimie organique

### 1. Analyse d'une molécule inconnue

On peut déterminer structure d'une molécule simple avec IR

Exemple : HP exo 6 et 7 p. 504

Mais ne suffit pas toujours !

Exemple : HP exo 13 p. 504

**Transition :** *On a besoin d'autres spectro comme RMN, très puissante qui fait qu'on utilise pas IR pour déterminer structure mais pour suivi de réaction*

### 2. Suivi de réaction

Daumarie 26 : synthèse de l'isobornéol

Daumarie 43 : permet de savoir si addition 1,2 ou 1,4

## Conclusion

Besoin d'autres spectro complémentaires : UV-visible, RMN, IR quantitative : droite d'étalonnage. Hesse 80

## LO 30

# Spectroscopie RMN 1H : principe et application à la détermination de structure

**Niveau** : L2

**Prérequis** : - spectro IR, UV-visible  
- Spin électronique  
- Champ magnétique B  
- Effet inductif/mésomère  
- Réaction de Wittig

**Biblio** : T & D, HP, clayden, Silverstein, Rouessac, Atkins, Skoog, Hesse

**Plan** :

### **I. Principe de la RMN**

1. Notion de spin nucléaire
2. Cas du proton
3. Appareillage

### **II. Spectres RMN**

1. Déplacement chimique
2. Intégration
3. Couplage spin-spin

### **III. Applications à la détermination de structure**

1. Méthodologie
2. Analyse de la stéréochimie

## Introduction : (Rouessac)

La résonance magnétique nucléaire dont les premiers travaux vers 1945 sont dus aux physiciens Bloch et Purcell est très vite devenue une méthode spectro polyvalente irremplaçable dans divers secteurs de la chimie : elle sert aussi bien en analyse quantitative qu'en analyse structurale.

On se limitera à ce dernier domaine, dans lequel elle fait preuve de son utilité. Utilisée en complément des méthodes de spectro IR et UV, elle permet de préciser la formule développée et la structure du composé étudié.

#T : [spectre de l'éthanol Atkins 532](#)

On a une nouvelle signature de la molécule, comment l'interpréter ?

## I. Principe de la RMN

### 1. Notion de spin nucléaire (HP 478)

#### \* Définition

Pour définir le spin nucléaire, on se base sur les connaissances acquises sur le spin électronique.

On admet que les protons et les neutrons possèdent eux aussi un spin pour un noyau, ie un ensemble de protons et de neutrons, deux cas sont envisageables :

- un spin nucléaire nul si les spins des protons et des neutrons se compensent ;
- un spin nucléaire non nul s'ils ne se compensent pas.

Le vecteur  $I$  obéit aux mêmes règles que le spin de l'électron : seules la norme et une composante de ce vecteur peuvent être connues et chacune de ces grandeurs est quantifiée :

$$I = \hbar\sqrt{I(I+1)}$$

$$I_z = m_I\hbar \text{ avec } -I < m_I < I$$

Le nombre quantique de spin nucléaire  $I$  est un nombre entier ou demi-entier éventuellement nul. L'existence de ce  $I$  est la base de la RMN.

#### \* Noyaux utilisés en RMN

Exemples de  $I$  pour différents noyaux et leurs isotopes ([Friebolin p. 3](#), [HP](#), [Hesse p. 89](#))

La RMN est basée sur l'existence de  $I$ . Donc on étudie que  $I$  non nul et abondant.

Remarque : les isotopes sont différenciés. On étudie alors le  $^{13}\text{C}$  et non  $^{12}\text{C}$

Le proton soit l'un des plus utilisés :  $I$  non nul, abondant, dans pratiquement toutes les molécules organiques !

#### \* Interaction spin-champ magnétique

Pour expliquer les propriétés magnétiques du noyau, il nous faut admettre l'existence d'un moment magnétique  $\mu$  :  $\mu = \gamma I$

Avec  $\gamma$  le rapport gyromagnétique, une grandeur caractéristique du noyau.

Ordres de grandeur : [Hesse p. 89](#)

Grâce à la présence de ce moment magnétique, les noyaux sont comme des dipôles magnétiques, que l'on peut voir comme des aimants, qui peuvent interagir avec un champ magnétique, pour peu, bien sûr que ce moment magnétiques soit non nul.

### \* Energie d'interaction

L'énergie d'un dipôle magnétique placé dans un champ  $B^\circ$  est donnée par la relation :

$$E = - \boldsymbol{\mu} \cdot \mathbf{B}^\circ$$

Nous nous placerons par la suite dans le cas du proton qui est le noyau le plus étudié. Des généralisations seront apportées aux autres noyaux.

## 2. Cas du proton (HP)

Exemple du proton :  $I = 1/2$ ,  $m_I = +1/2$  dans un champ  $B^\circ$  selon  $z$ .

$$E_1 = E_\alpha = -\hbar \gamma B^\circ / 2$$

$$E_2 = E_\beta = \hbar \gamma B^\circ / 2$$

Donc en appliquant un champ  $B^\circ$ , on lève la dégénérescence.  $\Delta E = E_2 - E_1 = \hbar \gamma B^\circ$ .

Pour le proton, avec  $B^\circ = 1 \text{ T}$ ,  $\Delta E = 2,8 \cdot 10^{-26} \text{ J}$

Cet écart énergétique est caractéristique du noyau.

Comme toute spectroscopie, la RMN met en jeu des transitions entre des niveaux d'énergie différents. .

L'état  $\alpha$  étant le plus bas en énergie, il est plus peuplé que l'état  $\beta$ . On peut donc faire une transition vers l'état  $\beta$ .

Pour induire une transition entre les niveaux d'énergie  $E_\alpha$  et  $E_\beta$ , on utilise un champ magnétique oscillatoire  $B_1$  perpendiculaire à  $B^\circ$ , associé à une onde électromagnétique de fréquence  $\nu$  telle que :  $h\nu = \Delta E = \hbar \gamma B^\circ$ , soit  $\nu = \gamma B^\circ / 2\pi$ , fréquence de Larmor.

Pour le proton :  $\Delta E = h\nu = hc/\lambda$  avec  $\nu = 4 \cdot 10^7 \text{ Hz}$ ,  $\lambda = 7,04 \text{ m}$  pour passer d'un état à l'autre. On est dans le domaine des radiofréquences ! Valeurs dans [Rouessac](#) pour 1T pour d'autres noyaux. Spectre électromagnétique ([Hollas p. 35](#)), comparaison avec les autres spectroscopies

**Transition :** *Comment réalise-t-on ces transitions ?*

## 3. Création des champs $B^\circ$ et $B_1$

(Skoog, Rouessac)

### \* Le champ $B^\circ$

Le champ magnétique statique  $B^\circ$  aussi intense et homogène que possible est généralement créé au moyen d'une bobine supraconductrice

NB : plutôt que d'indiquer la valeur de  $B^\circ$ , on donne généralement la fréquence de résonance du proton. 1,4 T = 60 MHz, 14 T = 600 MHz, 23,3 T = 1 GHz (2009)

### \* Le champ $B_1$

Le champ de radiofréquence est créé par une simple bobine perpendiculaire à  $Oz$  ; L'échantillon est irradié au moyen d'un générateur de fréquence  $\nu$  qui envoie une forte impulsion de quelques microsecondes, ce qui est un moyen d'exposer l'échantillon à une bande de fréquences entourant la valeur  $\nu$ .

### \* Signal

On observe le retour à l'équilibre en analysant le signal complexe obtenu, appelé FID (free

inductance decay) par transformation en spectre dans le domaine des fréquences (TF)

**Transition :** *Qu'obtient on comme spectre et que peut-on en déduire ?*

## II. Spectres RMN

### 1. Déplacement chimique

#### \* **Blindage** (Rouessac 270)

Généralement, au sein de toute molécule, chaque atome se trouve dans un environnement différent des autres qui modifie très légèrement la valeur du champ extérieur atteignant son noyau. Les électrons des liaisons provoquent un champ faible qui s'oppose au champ externe, créant un petit écran magnétique, appelé blindage.

On se focalise donc sur le proton, le champ effectif qui atteint le noyau, est relié à  $B^{\circ}$  par l'intermédiaire de la constante d'écran.

$$B = B^{\circ}(1-\sigma)$$

$$\nu = \gamma/2\pi B^{\circ}(1-\sigma)$$

#### \* **Mesure**

On introduit une échelle relative  $\Delta\nu/\nu$  qui est indépendante de l'appareil :

$$\delta = (\nu - \nu_{\text{ref}}) \cdot 10^6 / \nu^{\circ} = \Delta\nu / \nu^{\circ} \cdot 10^6$$

Sur le spectre de l'éthanol, on place donc l'échelle  $\delta$ . Sur le spectre, on voit que des protons résonnent à la même fréquence : isochrones et d'autres à différentes fréquences : anisochrones.

**Deux protons sont isochrones** s'ils résonnent rigoureusement à la même fréquence. Ils ont, par conséquence, le même déplacement chimique. Sinon, ils sont dits anisochrones.

Le cas le plus fréquent d'isochronie est celui de **l'équivalence chimique** : deux protons sont chimiquement équivalents s'ils ont des environnements électroniques identiques. Ils ont la même constante de blindage et donc, le même déplacement chimique.

L'échelle des déplacements permet d'établir des tables de corrélation empiriques des déplacements en fonction des structures chimiques.

Table : [HP](#) ou [silverstein](#).

#### \* **Discussion :**

- Concept d'électronégativité

Référence TMS : la densité électronique autour des protons est élevée car Si est électropositif par rapport à C -> ces protons seront fortement blindés.

Exemple de la série des halogénures d'alkyle  $\text{CH}_3\text{X}$

- Effet d'anisotropie

Ethylène, Aldéhyde

Acétylène

Aromatique

Sur le spectre de l'éthanol, on identifie les protons.

**Transition :** *On a vu l'importance de la position des pics, et leur taille maintenant ?*

## 2. Integration Tec & Doc 262

Le signal est d'autant plus intense que le nombre de protons équivalents du même type  $i$  est important. Sur le spectre, absorption en ordonnée. L'aire sous le pic est proportionnel au nombre de protons  $i$ .

On ajoute la courbe d'intégration, qui transforme les surfaces en hauteurs

### \* Exemple



**Transition :** Détermination de la structure à partir d'un spectre simple, mais il peut être plus compliqué.

## 3. Structure fine : couplage spin-spin (HP et TD)

On remarque que sur de nombreux spectres, il y a plus de pics que de protons :

### \* Définition HP

Le spin de protons voisins interagit avec le spin du proton en résonance. Il y a **couplage spin-spin**.

### \* Origine du phénomène

A comparer avec l'interaction entre deux aimants voisins. HP

L'intensité du couplage dépend fortement de la distance entre les deux H.

### \* Nomenclature

Couplage géminé, vicinal, lointain. Exemples

### \* Conditions d'existence

Deux protons anisochrones sont couplés : leur couplage entraîne, on va le voir, l'éclatement du signal.

Deux protons isochrones et magnétiquement équivalent (ie couplés de façon identique avec les autres protons) bien que couplés ne donnent pas d'éclatement du signal.

Deux protons isochrones et non magnétiquement équivalents sont couplés ; leur couplage se traduit par une fragmentation du signal en multiplet.

### \* Cas d'un système AX faiblement couplé

On se limite à  $\Delta\nu > 7J$

On note alors  $J_{AX}$  (plus l'écart de  $\nu$  est grand, plus on représente le couplage par des lettres éloignées dans l'alphabet).

**Règle des n+1 :** un groupe de  $m$  protons équivalents, voisinant avec  $n$  protons qui ne leur sont pas équivalents mais qui sont équivalents entre eux, apparaît sous la forme d'un multiplet de  $n+1$  protons dont la somme des aires est proportionnelle à  $m$ . Les intensités relatives sont données par le triangle de Pascal.

### \* Cas d'un système AMX faiblement couplé

Méthode de l'arborescence

Il est parfois difficile d'interpréter la forme d'un signal, d'en finir le nombre et l'intensité des raies. On parle alors de massifs non résolus ou de multiplets. On peut améliorer la résolution du spectre en augmentant le champ  $B_0$ , c'est-à-dire  $\nu_0$  (Spectre de l'aspirine dans [Rouessac 280](#))

### Exemples TD

Dont l'éthanol.

**Transition :** Démarche de compréhension : on a relié la structure du composé au spectre. Dans les laboratoires, c'est l'inverse.

## III. Application à la détermination de structure

### 1. Méthodologie HP exo 15

On a un composé  $C_9H_{10}O$

#### \* Insaturation

- Calcul du nombre d'insaturation
- Comme  $n > 4$ , on peut envisager l'existence d'un noyau phényle. Son existence est confirmée par la présence des signaux vers 7-8 ppm.
- On a une autre insaturation : C=O ou C=C. Spectre IR nous dit C=O.

#### \* Autres informations

Analyse du spectre IR : pas de liaison OH

Analyse du spectre RMN : pas de signaux pour  $\delta > 9,5$  ppm, donc pas d'acide, pas d'aldéhyde.

Singulet qui intègre pour 3H -> méthyle. Deux doublets qui intègrent pour 1 chacun vers 5 ppm -> proton éthylénique.

**Transition :** on a une indétermination sur la configuration Z ou E.

### 2. Application au suivi de réaction Bayle 558

Compétition SN2/E2. On trouve E2 !

Ici pas de problème de stéréochimie mais sinon...

### 3. Analyse de la stéréochimie

**Réaction de Wittig : Z ou E ?** Clayden 278

Table du [silverstein 221](#)

On trouve donc un alcène Z

On peut discuter de tous les couplages.

## Conclusion

Méthode de choix pour déterminer des structures surtout si couplé avec d'autres méthodes. Très grande importance pour le chimiste et biochimiste. On ne se limite pas à la RMN  $^1\text{H}$ , ni d'ailleurs aux spectres 1D.

## LO 31

### Différents modèles de la réactivité en chimie organique.

**Niveau** : L2

**Prérequis** : notion de cinétique

Lewis, VSEPR

SN, SEAr, E, hydroboration, réduction par les hydrures

Diagramme d'OM pour molécules diatomiques homonucléaires

**Biblio** : Trame avec l'ICO, HP PCSI/PC, Tec&Doc PC, tout en un PC, NTA Vert, , Loupy, Hiberty, IUPAC, Volatron II, Bruckner, BUP 851, Kurti, Clayden

**Plan** :

#### I. Position du problème

1. Le chemin réactionnel
2. Contrôle cinétique/thermodynamique

#### II. Modèle de réactivité dans la théorie de la liaison de valence

1. Description du modèle
2. Application à la réactivité absolue
3. Application à la réactivité relative
4. Application à la sélectivité
5. Bilan

#### III. Modèle de réactivité dans la théorie des orbitales moléculaires

1. Description du modèle
2. Lien entre les modèles : équation de Klopman-Salem
3. Application à la réactivité relative
4. Application à la sélectivité
5. Bilan



## **Introduction** : HP p. 509, Volatron II p. 120

La réactivité décrit la plus ou moins grande facilité qu'à une molécule de réagir : liaison formée, rompue. On peut écrire un bilan mais n'explique pas le chemin suivi et pourquoi tel ou tel liaison est rompue ou formée. C'est un enjeu considérable de la compréhension de la réactivité en chimie organique ! Réactivité absolue ? Relative ? Sélectivité ?

Pour répondre à ces questions, connaissance du mécanisme de la réaction pour comprendre et prévoir. Etude de l'Ep au cours de la transformation, puis expliciter deux modèles de réactivité complémentaires.

### **I. Principe de la réactivité**

Partie essentiellement composée de rappels, aller vite...

#### **1. Le chemin réactionnel**

Dans le cas idéal, connaître le mécanisme d'une réaction signifie connaître les positions exactes de tous les atomes, de toutes les molécules impliquées, y compris celles du solvant, à tout instant, du début à la fin de la réaction. En plus, il faut connaître la nature exacte et l'importance des interactions ou des liaisons entre atomes, l'énergie du système à chaque stade de son évolution, et la vitesse à laquelle toutes les transformations élémentaires s'effectuent.

Il n'y a que quelques réactions très simples dont on puisse dire que le mécanisme est connu ! Très complexe ! Pour décrire le schéma réactionnel (succession d'actes élémentaire), on étudie l'évolution de l'Ep en fonction de la coordonnée de réaction qui traduit l'évolution géométrique du système. Etat de transition, énergie d'activation, intermédiaires réactionnels.

**Transition** : *Comment l'utiliser ? On regarde  $E_a$  ou la différence d'énergie ? Nécessité d'un choix de contrôle*

#### **2. Contrôle thermodynamique/cinétique**

##### **\* Contrôle thermodynamique**

Lorsqu'on s'intéresse à l'aspect thermodynamique d'une réaction, on compare les niveaux énergétiques des réactifs et des produits. Sous contrôle thermodynamique, le produit le plus stable est formé. Exemple de la déshydratation d'un alcool (ICO p. 397) + profil réactionnel pour visualiser (HP PC 515). Pas besoin de modèle, il suffit de comparer les énergies !

**On se placera donc désormais dans toute la suite de l'étude sous contrôle cinétique.**

##### **\* Contrôle cinétique (Tout en un)**

Par contre, sous contrôle cinétique, c'est le produit avec l' $E_a$  la plus faible qui se forme (et si plusieurs, on compare ECD). Arrhénius (PN 1903). Or ET pas isolable, on ne peut pas connaître son énergie. D'où postulat de Hammond. Si deux états consécutifs dans un processus réactionnel ont des énergies voisines, leur interconversion n'entraîne qu'une faible réorganisation de leur structure.

Applications : profil réactionnel d'une réaction complexe, exemple concret dans le tout en un.

Dans tous les cas, un problème de réactivité consiste à choisir parmi plusieurs chemins réactionnels celui qui possède l'état de transition le plus bas (on raisonne sur l'ECD, ce qui permet l'obtention des produits se formant le plus rapidement). Pour déterminer celui-ci, comme on ne peut pas connaître un

chemin réactionnel précisément, il faut des modèles. (Sebastien Prost, 2008)

\* **Modèle** (Sebastien Prost, 2008)

Description simplifiée qui permet d'expliquer des résultats expérimentaux mais aussi de les prévoir. Un « bon » modèle doit être simple et pouvoir s'appliquer à un maximum de cas. *Il faut avoir conscience que plus un modèle est général, plus il est complexe. Une théorie repose sur des principes physiques, le modèle ne repose pas nécessairement sur des bases physiques bien claires mais plus sur une généralisation de résultats expérimentaux.*

**Transition :** *Historiquement, deux grands modèles se sont développés. Le premier, Pauling puis Mulliken. La réactivité étant la plus ou moins grande facilité de former ou rompre des liaisons chimiques, les modèles de réactivité sont intimement liés au modèle de la liaison chimique.*

## II. Modèle de réactivité dans la théorie de la liaison de valence

### 1. Description du modèle

#### a. De la théorie de Lewis à la théorie de la liaison de valence

En 1904, Lewis observant la stabilité particulière des gaz rares (couche de valence à 8 électrons) et couche externe à 8 électrons pour les ions dans NaCl, propose la règle de l'octet.

En 1916, Kossel développe une théorie de la liaison ionique en constatant que les ions ont généralement une structure de gaz rare, couche externe saturée par gain ou perte d'électron. Pauling en introduisant le concept d'électronégativité en 1932, permet d'expliquer ainsi la liaison ionique : l'atome le plus électronégatif prélève un ou plusieurs électrons à un ou des atomes plus électropositifs (permettant ainsi de satisfaire à la règle de l'octet) et l'interaction électrostatique entre les ions assure la stabilité de l'édifice moléculaire.

Mais elle ne marche que si la différence d'électronégativité est suffisante ! N'explique pas  $I_2$  !

En 1916, Lewis la même année donne un modèle de la liaison dite covalente des molécules en postulant l'aptitude des électrons à se répartir autour de deux noyaux atomiques (partage) pour permettre à chaque atome d'avoir une structure de gaz rare.

Liaison covalente = mise en commun d'électrons apportés en nombre égal par les atomes qui se lient.

Mais Lewis ne savait toujours pas pourquoi les électrons s'associaient ainsi deux par deux, et le phénomène poussant deux atomes neutres à s'attirer mutuellement et à former une liaison forte restait mystérieux. En 1927 calcul quantique se développe et Pauling (PN 1954) trouve une explication. (BUP)

La théorie de la liaison de valence : essentiellement la formulation quantique du concept classique de la liaison chimique, dans lequel la molécule est considérée comme un ensemble d'atomes reliés entre eux par des liaisons locales. La liaison chimique localisée est une liaison dans laquelle les électrons sont mis en commun par deux et seulement deux atomes. Dans cette théorie, les atomes sont supposés garder leur identité au sein de la molécule, et les électrons sont donc supposés occuper des orbitales atomiques, ce qui ne les empêche pas de former des liaisons. (BUP)

Les chimistes pouvaient conserver le langage des structures de Lewis !! (BUP)

Cette théorie est la justification et le support quantique direct de l'écriture chimique en terme de structures de Lewis. (BUP)

## b. Modèle de réactivité

Dans le modèle de Lewis, les atomes cherchent à acquérir la configuration électronique d'un gaz rare car stabilisante.  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{BH}_3$  ne satisfont pas la règle de l'octet, on peut donc prévoir que la réactivité de ces composés découle de la tendance des atomes centraux à gagner deux électrons. Inversement, l'ammoniac et le diméthylsulfure ont une paire non liante facilement accessible qu'ils peuvent donner à un atome déficient en électrons. On décrit ainsi deux types de réactivité très importants qui sont à la base du modèle :

Une entité, qui dans une réaction accepte une paire d'électrons, est dite **électrophile**.

Une entité, qui dans une réaction apporte une paire d'électrons, est dite **nucléophile**.

Nucléophilie/Electrophilie exprimée par des constantes relatives de vitesses de réactions de divers nucléophiles/nucléophiles face à un substrat commun. Ce sont bien des concepts cinétiques.

### \* Remarque :

Acide de Lewis : lacune électronique, c'est donc un électrophile. Base de Lewis : doublet libre, c'est donc un nucléophile. Ce sont des concepts thermodynamiques mesurés par une constante d'équilibre.

### \* Exemples

- Formation d'un complexe tétraméthylammonium.
- Explique dimérisation de  $\text{AlCl}_3$
- Assistance électrophile des cétones par  $\text{H}^+$ , apparition d'une lacune sur le carbone, attaque d'un nucléophile possible : aldolisation.

Cette réaction pouvait se faire en l'absence de  $\text{H}^+$  mais beaucoup plus lentement car l'électrophilie du carbone n'était pas assez élevée. Qu'est-ce qu'on a fait, on a juste augmenté la charge portée par ce carbone. On a augmenté l'interaction électrostatique.

**Transition :** *Comment expliquer, prévoir les réactivités?*

## 2. Application à la réactivité absolue

La définition met en jeu des mouvements d'électrons. C'est la base du modèle, comment évolue la mobilité des électrons dans une molécule ?

### \* Polarisation de la liaison

En général, différence d'électronégativité fait que jamais purement ionique ou purement covalente. Liaison polarisée. Charges partielles : Interactions électrostatiques !

#### Exemple :

$\text{MeLi}$  se comporte comme  $\text{Me}^- \text{Li}^+$  (liaison polarisée) or  $\text{Li}^+$  est un édifice stable, donc c'est la réactivité de  $\text{Me}^-$  qu'on regarde. A tendance à se stabiliser en réagissant sur une espèce déficiente en électrons. Basique et nucléophile. Addition sur un carbonyle (p. 599)

### \* Mésonérie

Les formes neutres et dipolaires sont appelées formes mésomères limites, parce qu'aucune d'entre elles ne représente exactement la molécule réelle ; le judicieux mélange de ces formes limites, qui rend exactement compte de la polarité de la molécule réelle, est appelé hybride de résonance.

L'effet mésomère est un outil rustique, qui permet de prévoir la réactivité d'une molécule en écrivant des formes dipolaires, appelées formes mésomères limites, qui font ressortir, en les grossissant à l'excès les répartitions de charges présentes dans la molécule réelle.

Exemple :

Attaques d'organomagnésiens en 1,2 et 1,4 ([Brückner p.294](#)).

### 3. Application à la réactivité relative

#### \* Effet inductif

Il est commode de classer les atomes ou groupes d'atomes en fonction de la polarisation qu'ils induisent relativement à un atome d'hydrogène pour pouvoir comparer les réactivités. Cette polarisation est décrite sous l'expression « **effet inductif** ». Par convention, à tout atome, ou groupe d'atomes, plus électronégatif que l'hydrogène est affecté un effet inductif attracteur, noté  $-I$ , et, inversement, à tout atome, ou groupe d'atomes, moins électronégatif que l'hydrogène est affecté un effet inductif donneur, noté  $+I$ .

#### Exemples :

-cyanoborohydrure de sodium pour réduire imide en amine et pas toucher au reste. Différente de tétrahydruroborate de sodium. [Clayden p. 354](#)

- Benzène substitué/benzène :  $k(\text{substitué})/k(\text{benz})$  ; [p. 298](#)

#### \* Effets mésomères.

Effet (sur des vitesses de réactions, sur des équilibres d'ionisation,...) attribué à un substituant et qui serait causé par un recouvrement de ses orbitales p ou  $\Pi$  avec les orbitales p ou  $\Pi$  du reste de l'entité moléculaire. Le substituant crée alors une délocalisation, ou l'étend si celle-ci existe déjà, dans l'entité de référence permet de céder ou d'accepter des électrons. ([IUPAC](#))

Par convention, on affecte à l'atome ou groupe d'atomes qui gagne des électrons un effet mésomère attracteur noté  $-M$ . A l'inverse, effet mésomère donneur noté  $+M$ .

Les formes mésomères font apparaître les sites nucléophiles et électrophiles (ex ICO) et permettent de prédire les réactions.

#### Exemples

Benzène substitué/benzène :  $k(\text{substitué})/k(\text{benz})$  ; [p. 298](#)

#### \* Polarisabilité

Du fait de la polarisation, moment dipolaire permanent, d'où champ électrique induit qui peut influencer les électrons d'autres composés. Facteur très important car facilite la rupture d'une liaison

#### Exemple :

Carbanion + iodoalcane. Champ électrique du carbanion déforme la liaison C-I, les électrons s'éloignant du carbone sous l'effet de la force répulsive. La polarisabilité est une mesure de cette déformation. L'atome d'iode devient plus négatif donc plus électrophile. Réaction d'élimination : iodure réagit plusieurs fois plus vite que les bromures et 50 à 100 fois plus vite que les chlorures ([HP PCSI I p. 247](#)). C'est pour ça que iodure très utilisé !

#### \* Encombrement stérique

Théorie VSEPR, dite de Gillespie (1957)

Règle : « autour de chaque atome, les paires liantes et non liantes de la couche de valence s'orientent dans l'espace de façon à minimiser leurs répulsions. »

Notion d'encombrement stérique, gêne d'arrivée des réactifs

#### Exemples :

$SN_2$  [p. 347](#)

## 4. Application à la sélectivité

### \* **Mésomérie**

Régiosélectivité : Règles de Holleman exemple ICO

### \* **Encombrement stérique**

- Régiosélectivité : Ortho/para ; Sulfonation du naphthalène p. 305

- Stéréosélectivité : Hydroboration diastéréosélective (addition sur le carbone et la face la moins encombrés) Kurti, T&D PC 364 pour mécanisme

## 5. Bilan

### \* **Bilan**

Deux contrôle : charge et stérique qui guident les réactions.

### \* **Limites**

-> Proportions observées pour l'addition 1,4 (Bruckner p. 294)

-> IRéaction exclusive de l'iodométhane avec la phosphine en présence de l'alcoolate (p. 484)

-> Instabilité, grande réactivité et non planéité des polyènes cycliques : cyclobutadiène, cyclooctatétraène, ... même à basse température se dimérise selon DA

-> Problème de réactivité relative pour une hydratation: méthoxyéthène > propène > chlorure de vinyle. Effet inductif et mésomère ne peuvent pas expliquer cet ordre ! Essai de mettre des règles : effet mésomère > effet inductif pour colonnes 15 16 17 et deuxième période ; ....

-> Pour une réduction : chlorure d'acide > anhydride > aldéhyde > cétone > ester > amide ?? (Hiberty p. 147)

### III. Modèle de réactivité dans la théorie des orbitales moléculaires

#### 1. Description du modèle

##### a. Théorie des orbitales moléculaires

Rappel : pour savoir où est l'électron, Schrödinger. On définit OM et on la construit par CLOA. L'électron est donc délocalisé sur l'ensemble des OA, donc des atomes...

**La liaison chimique délocalisée est une liaison dans laquelle deux électrons sont mis en commun par plusieurs atomes.**

On peut généraliser ce qui a été vu pour les molécules diatomiques homonucléaires et on obtient des diagrammes tel que celui-ci pour l'eau.

Comment interpréter sa réactivité ?

##### b. Modèle et théorème de Fukui (PN 1981)(Volatron p. 122)

###### \* Première approche

Considérons deux molécules A et B qui réagissent pour donner un produit C. La structure électronique de chaque réactif peut être décrit par un ensemble d'OM occupée ou vacantes (pour simplifier, nous supposons que toutes les OM occupées contiennent deux électrons). Au fur et à mesure que A et B se rapprochent, plusieurs types d'interaction vont se développer entre ces molécules :

- interactions à zéro électron entre OM vacantes ;
- interactions à deux électrons entre OM occupées de A et vacantes de B (et réciproquement)
- interactions à quatre électrons entre les OM occupées.

La variation du système provient des interactions à quatre électrons (déstabilisantes) et deux électrons (stabilisantes). Si l'on envisage deux mécanismes de réaction correspondant, par exemple, à deux approches différentes des molécules A et B, il est possible, au moins en principe, de comparer les évolutions énergétiques associées à chaque mécanisme. Pour cela, il faut comparer l'importance des interactions stabilisantes et déstabilisantes qui se développent dans chaque cas. Compliqué, pour simplifier on utilise l'approximation des OF.

###### \* Formulation

Le but est de sélectionner, parmi toutes les interactions possibles, celles qui devraient être les plus importantes.

L'amplitude des interactions est proportionnelle à  $S^2/\Delta E$ . Or S devra être étudié au cas par cas,  $\Delta E$  doit être petit. Donc OF. L'ensemble des interactions répulsives à quatre électrons entre OM doublement occupées traduit l'impossibilité qu'ont deux nuages électroniques saturés à s'interpénétrer. Ce terme, représente, au moins en partie, ce que les chimistes appellent la **répulsion stérique** (il faut aussi rajouter répulsion des noyaux...). *Dans la version la plus simple de l'approximation des orbitales frontières, on néglige purement et simplement le rôle des termes répulsifs. Cela ne signifie évidemment pas qu'on les considère comme voisins de zéro (dans ce cas, il n'y aurait pas d'énergie d'activation), mais qu'ils ont des valeurs proches pour les différents mécanismes de réaction envisagée. Quand on veut améliorer le modèle en tenant compte des termes répulsifs, on se limite le plus souvent à ne considérer que l'interaction entre les deux HO.*

**En résumé, l'analyse des interactions qui se développent entre deux molécules A et B se fera le plus souvent en ne considérant que les interactions entre orbitales frontières. Il y a réaction possible si le recouvrement est non nul. (ICO p. 146)**

On raisonne sur l'approche des réactifs. Implicitement, elle implique que l'état de transition de la réaction soit proche des réactifs. Elle peut rester valide dans le cas d'un état de transition tardif si deux chemins réactionnels compétitifs ne se croisent pas entre l'état initial (les réactifs) et les états de transition, ce qui semble être le cas général. (ICO p. 146)

**Trouver un exemple avec toutes les orbitales, tous les coefficients. Faire le lien avec nucléophilie/électrophilie**

Les molécules A et B étant en général différentes, les niveaux d'énergie des OM qui les caractérisent ne sont pas identiques. En conséquence, l'une des deux interactions HO/BV est favorisée par un écart d'énergie plus faible. Si la différence est importante, l'analyse peut se simplifier en ne retenant que l'interaction dominante.

Un réactif **nucléophile** est caractérisé par une HO haute en énergie

Un réactif **électrophile** est caractérisé par une BV basse en énergie

Le caractère nucléophile/électrophile d'un réactif chimique n'est pas absolu, mais dépend du partenaire qui lui est associé.

On fait le lien avec le modèle précédent !!

*Remarque : Fukui = on ne prend en compte que l'interaction entre le doublet d'électrons du nucléophile et la case vacante de l'électrophile. (Volatron)*

On peut maintenant expliquer plein de choses déjà vus !!

\* **Mécanisme de la dihalogénéation des alcènes**

Mécanisme ion ponté dans la dihalogénéation (Tec & Doc p. 343)

\* **Addition en 1,4**

-> Proportions observées pour l'addition 1,4 (Bruckner p. 294)

La réaction de Michael a été découverte en 1887 et la première addition conjuguée d'organométallique observée par Kohler en 1904. Jusqu'au début des années 1970, la compétition entre addition 1,2 et 1,4 restait cependant mal comprise. Seules deux règles empiriques étaient connues (NTA Vert p. 102) (Valeurs OM NTA vert).

**Transition :** *Mais alors pourquoi aussi en 1,2 ? Il y a compétition entre contrôle de charge et contrôle orbitalaire.*

## 2. Lien entre les modèles : équation de Klopman-Salem

(ICO p. 145)

Klopman Salem qui résume tout.

Explication des trois termes. Stérique, OM et charges.

Suivant la nature des réactifs, un prédomine par rapport à l'autre.

Les différents contrôles peuvent aller dans des sens différents comme nous venons de le voir, ou dans le même sens comme nous le verrons plus loin.

### 3. Application à la réactivité relative

#### a. Effet des substituants

##### \* Général : Hiberty

Hyperconjugaison et effet inducteur donneur du groupe méthyle, même chose dans deux modèles de la liaison chimique différents. (ICO)

##### Exemples

-> Pour l'hydratation, l'ECD est la formation du carbocation. L'alcène joue donc le rôle de nucléophile et réagit par sa HO. (NTA vert + Internet) : méthoxyéthène (0,734) > propène (0,814) > chlorure de vinyle (0,9)

-> Pour la réduction, graphe de Hiberty p. 147 ;

##### \*Assistance électrophile (HP avec valeurs) :

On retrouve dans les deux cas, une augmentation de l'électrophilie (charge, orbitalaire)

#### b. Effet de la nature des réactifs : Théorie de Pearson (Hiberty p. 169).

Dans la théorie de Lewis, il n'y a pas d'échelle unique ! Ainsi par rapport à H<sup>+</sup>, NH<sub>3</sub> est une base plus faible que HO<sup>-</sup>. Par rapport à Ag<sup>+</sup>, l'ordre est inversé puisque AgOH est un électrolyte fort alors que Ag(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup> est un complexe stable.

Puisqu'on ne peut établir une échelle unique de forces, cela veut dire que la réactivité d'un acide ou d'une base de Lewis ne peut être caractérisée complètement par un seul paramètre. Il paraît naturel d'essayer avec deux. Dans la théorie de Pearson, chaque acide (base) est caractérisé par sa force et sa dureté. On utilise aussi la notion opposée appelée assez naturellement la mollesse : au lieu de dire qu'un acide est peu dur, on dira qu'il est mou, d'où le nom de théorie des acides et bases durs et mous (Hard and Soft Acids and Bases, ou HSAB). Il faut bien noter que la dureté et la mollesse correspondent à un seul et même paramètre.

##### **Formulation**

\* Un acide est dur s'il est fortement électropositif, peu polarisable et difficile à réduire. Inversement, un acide est mou s'il est peu électropositif, très polarisable et facile à réduire.

Donc, acide dur = charge nette importante, orbitales petites et peu polarisables, BV hautes.

Donc, acide mou = charge positive faible, orbitales diffuses et BV basses.

\* Une base est dure si elle est fortement électronégative, peu polarisable et difficile à oxyder. Une base molle est peu électronégative, très polarisable et facile à oxyder.

Donc base dure = charge négative importante, orbitales petite, HO basses

Donc base molle = charge négative faible, orbitales grosses, HO hautes.

##### **Règle empirique de Pearson**

Un réactif dur (mou) se combine de préférence avec un réactif dur (mou).

Klopman justifie tout ça par le calcul en montrant que l'énergie d'interaction comprend deux termes : interaction ionique et interaction covalente -> contrôle de charge, contrôle frontalier.

Une interaction entre deux réactifs mous (durs) est essentiellement covalente (ionique).

La théorie HSAB caractérise chaque base ou acide par deux paramètres, la force et la dureté. Autant la force est un concept bien défini et mesurable par le pKa, autant la dureté est un concept plutôt flou et phénoménologique. Deux limitations :

- ne s'applique qu'en contrôle cinétique
- ne permet pas de distinguer que deux acides/bases de forces voisines. Un cas extrême inapplicable de la méthode est celui de la recombinaison explosive de H<sup>-</sup> (une des bases les plus molles) avec H<sup>+</sup> (un des acides les plus durs).

#### Exemples

- Réaction exclusive de l'iodométhane avec la phosphine en présence de l'alcoolate (p. 484) (HSAB)
- C/O alkylation

Jusque dans les années 1960, les organiciens ne comprenaient pas très bien pourquoi les énolates réagissent très souvent par le carbone alors que la charge négative la plus forte se trouve sur l'oxygène.

On peut raisonner avec HSAB. NTA Vert p. 93

Effet du substrat : (ICO p. 725, variation avec I, Cl, Br)

Effet de solvant : (Loupy p. 145)

### 4. Applications à la sélectivité

#### \* Régiosélectivité

Orientation Markovnikov (Tec & Doc p. 342) : on retrouve dans les deux cas la même orientation (charge, orbitaire)

Mentionner l'addition 1,4 que l'on a déjà expliqué.

#### \* Stéréosélectivité

NTA vert, ICO : Burgi-dunitz sur le camphre (modèle moléculaire)

### 5. Bilan

#### \* Bilan

Contrôle frontalier (contrôle stérique contenu, car en fait répulsion entre les orbitales pleines)

#### \* Limites

- Fukui : On doit appliquer cette méthode avec beaucoup de prudence s'il y a, dans l'un ou l'autre des réactifs, des OM dont l'énergie est proche de celle des OF.

Besoin du contrôle de charge pour expliquer certaines réactions. Donc ne suffit pas à elle seul à tout expliquer. Elle reste cependant très puissante.

## **Conclusion**

La théorie des Orbitales Moléculaires et la théorie Valence Bond sont toutes deux des théories exactes. À leur niveau le plus simple (déterminant unique en OM, liaison purement covalente en VB), elles sont aussi éloignées (ou aussi proches) l'une que l'autre de la réalité. (BUP)

Actuellement, ces modèles sont beaucoup plus largement utilisés par les chimistes théoriciens que le modèle de la liaison de valence, et l'emploi de méthodes de calcul itératives et de calculs ab initio permet d'atteindre les valeurs absolues des énergies. Ces modèles sont de très loin les plus performants pour expliquer et prévoir la réactivité des molécules. A ce titre, ils sont devenus incontournables, y compris pour le chimiste de synthèse. Néanmoins, le trait de liaison de Kekulé, associé à une géométrie correcte de l'édifice moléculaire et aux notions d'effets mésomères et inductifs lui rend toujours d'incalculables services.

Règles de Woodward-Hoffman, cycloaddition (DA, les réactions sans mécanismes résolues avec OM!),

...

Stéréochimie (Felkin-Anh,...)

## LO 32

# Obtention de molécules chirales : principe et applications

**Niveau** : L3

**Prérequis** : - Notion de chiralité  
- Notion de chimie des sucres  
- Notion de catalyse  
- Réactions de base en chimie organique

**Biblio** : Clayden, ICO, Gawley, Carey T1, Eliel

**Plan** :

### **I. Synthèse à partir du fond chiral commun**

### **II. Synthèse asymétrique**

1. Position du problème
2. Réactif chiral
3. Substrat chiral
4. Auxiliaire chiral
5. Catalyse chirale

### **III. Dédouplements de mélanges d'énantiomères**

1. La chromatographie chirale
2. Formation de diastéréoisomères
3. Dédouplement enzymatique

## Introduction :

Molécule chirale : définition

Deux énantiomères ont même propriétés physiques et chimiques sauf : pouvoir rotatoire et réactivité face à un réactif chiral.

Thalidomide [ICO 84](#)

Comment obtenir un énantiomère pur ??

Fil rouge : sulcatol [Clayden 1223](#)

Phéromone secrété dans proportions 65 :35. Il faut synthétiser les deux énantiomères séparément et les mélanger dans les bonnes proportions.

### I. Synthèse à partir du fond chiral commun [Clayden 1223](#)

Certains composés naturels comme les aa et les sucres sont chiraux. Ils sont bon marché et ça va être intéressant de les utiliser, de partir d'eux pour synthétiser la molécule chirale voulue.

Les deux doivent avoir la même configuration et la synthèse ne doit pas permettre de racémiser !

Exemple : synthèse du R-sulcatol

**Transition :** *on a synthétisé le R-sulcatol. Maintenant, on veut faire le S. A partir de l'énantiomère du désoxyribose ? Non, il n'est pas naturel et même synthétisé, il coute trop cher ! Autres stratégies...*

## II. Synthèse asymétrique

### 1. Position du problème [Clayden 1234](#)

On se place sous contrôle cinétique

Réduction d'une cétone, on a deux alcools (création d'un centre chiral). Comment faire pour en obtenir un ? On ne créé pas de chiralité, il faut donc l'introduire...

Utiliser la levure de boulanger.  $E^* + S \rightarrow P^*$  [ICO 594](#),

Les ET sont des dia, donc pas même énergie, une voie préférée.

**Pour favoriser la formation d'un énantiomère, il faut passer par des dia !!**

**Transition :** *on s'appuie sur ce principe pour synthèse asymétrique. On va étudier différentes stratégies basées sur ce principe*

### 2. Réactif chiral [Gawley 302](#)

$S + R^* \rightarrow P^*$

Exemple : entrées 1 3 11 : en fonction de l'encombrement, on joue sur l'ee.

Modèle moléculaire.

**Transition :** *on vient de voir que le réactif a une influence dans la synthèse asymétrique. Dans*

une autre stratégie, ça pourra être lui qui sera porteurs de l'information chirale.

### 3. Substrat chiral Carey T1 459, entrée 1

$S^* + R \rightarrow P^*$

#### \* Problème de stéréosélectivité

#T7 : Aldolisation (Clayden)

AA particulier à trois centres asymétriques qui se trouve dans la dolastatine, anti-cancéreux le plus efficace connu.

#### \* Explication

Modèle de Felkin-Anh :

- 1) Recherche de la conformation la plus réactive (NTA) ;
- 2) attaque sous l'angle de Bürgi-Dunitz.

Valable pour autre type de nucléophile comme hydrure.

Autres conditions, autres modèles

Exemple du sulcatol

**Transition :** *ici, le substrat a un centre chiral en alpha du carbonyle. Comment peut-on le synthétiser ? Trois stratégies.*

### 4. Auxiliaire chiral Clayden 1230

1. Attachement :  $Aux^* + S \rightarrow Aux^*-S$  (on forme un dia)
2. Synthèse dia :  $Aux^*-S + R \rightarrow [Aux^*-S-R](+) + [Aux^*-S-R](-) \rightarrow Aux^*-P(-)$
3. Libération de l'auxiliaire :  $Aux^*-P(-) \rightarrow Aux^* + P(-)$

#### \* Problème de stéréosélectivité

#T8 : (Kürti Evans aldolisation)

Précurseur de la bléomycine A2 (anti-cancéreux)

Modèle de Zimmerman Traxler

Réaction sans copule : formation de l'énolate de bore, addition sur carbonyle, ZT, on a pas le produit qu'on veut ! Montrer sur transparent les quatre ZT. On favorise pas celui qu'on veut ! Comment on peut faire ? Copule d'Evans

#### \* Contrôle de la stéréosélectivité

Réaction avec copule : formation de l'énolate, addition sur carbonyle, ZT, on a le produit qu'on veut. On sépare deux ET => **modèle moléculaire**.

#### \* Bilan

Réaction stéréospécifique !! On peut choisir un ou l'autre des énantiomères

Et comment on synthétise l'oxazolidinone ? A partir de la valine ! [Clayden 1228](#)

**Transition :** *Jusque là, on a utilisé des molécules chirales en quantité stoechiométrique pour la synthèse asymétrique. Mais c'est très cher, on préfère catalytique.*



## 5. Catalyse chirale Clayden 1233, Gawley 298

### \* Problème de stéréosélectivité

Deux produits à priori

### \* Contrôle de la stéréosélectivité

#T10 : Sharpless (Kürti p. 408)

Catalyseur (Clayden) Modèle moléculaire

**Transition :** *On a vu différentes stratégies pour synthétiser un énantiomère (S-sulcatol) mais on a jamais un ee de 100% -> produits secondaires. De plus, on peut pas toujours faire une synthèse asymétrique car trop cher -> séparation des énantiomères*

## III. Dédoublment de mélanges d'énantiomères

### 1. La chromatographie chirale ICO 95

Phase stationnaire chirale : greffe sur silice de groupements chiraux.

Donc lorsque le produit arrive, formation de deux dia : interactions différentes, un passe plus vite que l'autre. Utilisation courant des cyclodextrines

Remarque : on peut également utiliser éluant chiral.

**Transition :** *cher ! on l'utilise en analytique mais pas pour préparative.*

### 2. Formation de diastéréoisomères

#### a. Sels diastéréoisomères ICO 92

Un seul dia précipite. Pas l'autre. Facile à séparer par filtration.

Exemple de l'acide mandélique (sel d'ammonium)

**Transition :** *marche pas avec alcools...*

#### b. Liaison covalente

On met à réagir l'alcool avec l'acide mandélique énantiopur que l'on vient de séparer avec les sels -> ester, on a deux dia -> on les sépare par colonne puis par saponification pour récupérer l'alcool

**Transition :** *Technique plus intéressante pour le sulcatol qui permet d'utiliser des quantités catalytiques de composés chiraux.*

### 3. Dédoublment enzymatique ICO 95, Eliel 418

Dédoublément cinétique.  
On isole le S-sulcatol

## **Conclusion**

Pourquoi molécules naturelles sont chirales énantiopures ? L<sub>aa</sub>, D<sub>sucres</sub> ? Polarisation de la lumière (angle de Brewster), champ mag,...

# LO33

## Approximation des orbitales frontières. Principe et applications à la chimie organique

Niveau : L3

Prérequis :

- OM
- Théorie de Hückel
- Théorie de perturbation
- Réactions en chimie organique
- Notion de nucléophilie et électrophilie

Biblio : NTA Vert, Fleming, Chaquin, ICO, Volatron, HP

Plan :

### I. Approximation des orbitales frontières (OF)

1. Définition
2. Contrôle orbitalaire d'une réaction
3. Approximation des OF

### II. Réactivité

1. Réactivité absolue
2. Réactivité relative

### III. Sélectivité

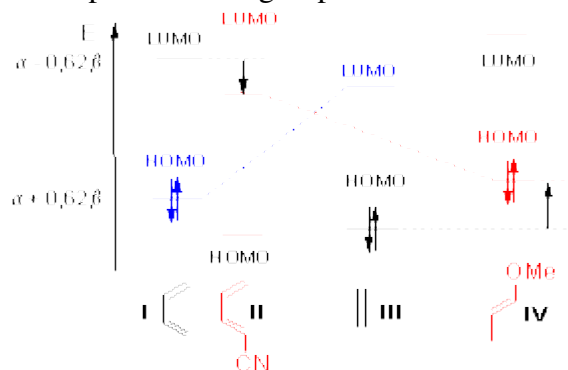
1. Régiosélectivité
2. Séréosélectivité

## Introduction :

Grand défi de la chimie organique : est-ce qu'elle peut se faire ? Pourquoi et comment ?

On connaît un modèle simple basé sur Lewis, mésomérie.

- Oui : pour méthanol sur acide méthanoïque.
- Non : pour diène + groupement attracteur et diénophile + groupement donneur



*En rouge, la demande inverse !*

*Pour le nitrile, orbitales dans le NTA 213, pour l'éther 204*

On ne peut pas prédire par mésomérie !

On avait des outils très simples et souvent bon mais va falloir aller plus loin.

## I. Approximation des orbitales frontières (OF)

### 1. Définition

Avec la théorie de Huckel, on a construit les OM du butadiène.

#T : OM du butadiène

On définit la HO et la BV comme OF.

Maintenant que l'on vient de définir les termes intervenant dans l'approximation des OF, intéressons nous à l'approximation en elle-même. Tout d'abord, il est nécessaire de se placer sous contrôle cinétique et plus particulièrement sous un contrôle orbitalaire que nous allons voir maintenant.

### 2. Contrôle orbitalaire d'une réaction

#### a. Profil énergétique

Deux chemins réactionnels possibles, deux produits possibles !

On se place sous contrôle cinétique. On s'intéresse donc aux niveaux d'énergie des ET. Difficile à calculer !

On raisonne sur l'approche des réactifs. Implicitement, elle implique que l'état de transition de la réaction soit proche des réactifs. Elle peut rester valide dans le cas d'un état de transition tardif si deux chemins réactionnels compétitifs ne se croisent pas entre l'état initial (les réactifs) et les états de transition, ce qui semble être le cas général. (ICO p. 146)

**Transition :** *Que se passe-t-il au début du chemin réactionnel ? Correspond à un rapprochement des réactifs que l'on va modéliser par une perturbation.*



## b. Approche perturbatrice

### \* **Perturbation orbitalaire** (Volatron p. 122)

Considérons deux molécules A et B qui réagissent pour donner un produit C. La structure électronique de chaque réactif peut être décrit par un ensemble d'OM occupée ou vacantes (pour simplifier, nous supposons que toutes les OM occupées contiennent deux électrons). Au fur et à mesure que A et B se rapprochent, plusieurs types d'interaction vont se développer entre ces molécules :

- interactions à zéro électron entre OM vacantes ;
- interactions à deux électrons entre OM occupées de A et vacantes de B (et réciproquement)
- interactions à quatre électrons entre les OM occupées.

La variation du système provient des interactions à quatre électrons (déstabilisantes) et deux électrons (stabilisantes). Si l'on envisage deux mécanismes de réaction correspondant, par exemple, à deux approches différentes des molécules A et B, il est possible, au moins en principe, de comparer les évolutions énergétiques associées à chaque mécanisme. Pour cela, il faut comparer l'importance des interactions stabilisantes et déstabilisantes qui se développent dans chaque cas.

### \* **Perturbation coulombienne**

On peut également avoir des perturbations coulombiennes si les espèces sont chargées. On regarde les pentes à l'origine et on s'intéresse à la variation d'énergie au départ.

### \* **Bilan**

Des calculs faits à partir de la théorie des perturbations ont menés à l'équation de Klopman Salem qui permet de calculer cette variation d'énergie.

#T1 : Equation de Klopman-Salem (Fleming)

Bien dire de quoi dépende chaque terme pour savoir quand l'un est prédominant.

**Transition** : *équation compliquée, pour simplifier on utilise l'approximation des OF.*

## 3. Approximation des OF Volatron

Le but est de sélectionner, parmi toutes les interactions possibles, celles qui devraient être les plus importantes.

L'amplitude des interactions est proportionnelle à  $S^2/\Delta E$ . Or S devra être étudié au cas par cas,  $\Delta E$  doit être petit. Donc OF. L'ensemble des interactions répulsives à quatre électrons entre OM doublement occupées traduit l'impossibilité qu'ont deux nuages électroniques saturés à s'interpénétrer. Ce terme, représente, au moins en partie, ce que les chimistes appellent la **répulsion stérique** (il faut aussi rajouter répulsion des noyaux...).

### **Théorème de Fukui (PN 1981)**

En résumé, l'analyse des interactions qui se développent entre deux molécules A et B se fera le plus souvent en ne considérant que les interactions entre orbitales frontières. Il y a réaction possible si le recouvrement est non nul. (ICO p. 146)

**Transition** : *On va pouvoir appliquer ça à plusieurs réactions.*

## II. Réactivité

On peut se poser deux questions :

- Est-ce que deux réactifs peuvent réagir ensemble -> réactivité absolue
- Si un réactif peut réagir avec deux molécules, avec lequel il va réagir ? -> réactivité relative.

### 1. Réactivité absolue

**Règle 1** : une réaction est interdite si le recouvrement frontalier est nul. [NTA 46](#)

Retour sur l'exemple d'intro

**#T2** : OM des réactifs : butadiene et ethylene

**#T3** : Recouvrement des orbitales

Recouvrement pour Diels-Alder (réaction possible mais pas pour deux ethylenes)

En thermique, SS possible.

En thermique, SS interdite pour deux éthylènes. Possible en SA mais torsion trop importante !

Remarque : si  $S=0$ , on n'a pas d'interaction entre HO et BV, on a que les interactions déstabilisantes du premier terme de Klopman-Salem. ET très haut en énergie, donc en théorie, réaction se fait si beaucoup d'énergie apportée !!

### 2. Réactivité relative

**Règle 2** : Plus les OF vont être proches en énergie, plus la réaction sera facile.

Un nucléophile réagira par sa HO

Un électrophile réagira par sa BV

**#T3** : Comparaison de réactivité avec chlorure d'acide, ester, amide ([NTA 147](#))

[NTA 203, 229, 230](#)

**Transition** : *On vient de voir comment savoir si une réaction se fait, maintenant on va voir comment elle se fait : sélectivité*

### III. Sélectivité

#### 1. Régiosélectivité

**Règle 3 :** Lorsqu'une molécule A peut réagir sur plusieurs sites d'une molécule B, l'attaque se fera préférentiellement sur le site maximisant les recouvrements frontaliers.

#### **Exemple de Diels-Alder**

#T8 : Régiosélectivité sur la Diels-Alder (ICO p. 508 ; 240-244)

Diels-Alder – asynchrone, liaisons ne se forment pas en même temps. La première fixe tout.

On regarde d'abord les écarts énergétiques pour savoir quelles HO et BV on prend en compte, puis on regarde les coeff. Première liaison fixée, deuxième suit.

Remarque : important de d'abord regarder les écarts énergétiques car demande inverse possible (on regarde l'exemple d'intro avec les calculs d'orbitales)

#### **Exemple de organométallique sur $\alpha$ -énone Clayden p. 235**

Exemple comparant Li et Mg : Bruckner p. 294. Mise en évidence d'un autre site d'attaque possible. Mécanisme dans le cas 1,4. Comment expliquer ça ? Régiosélectivité ?

Addition 1,2 plus rapide car charge sur carbone du carbonyle plus chargé, nucléophile chargé attaque plus vite. Addition 1,4, plus stable (suffit de faire le bilan des liaisons formées et détruites).

Les additions par les organométalliques ne sont pas réversibles, donc on ne joue que sur la réactivité du groupement carbonyle. La réaction tient en compte deux facteurs : charge et orbitalaire, un prédomine souvent sur l'autre suivant les réactifs. Contrôle de charge si réactif dur (attaque en 1,2 car charge la plus importante) ; contrôle orbitalaire si réactif mou (attaque en 1,4 car coefficient le plus élevé).

#### \* **Exemple concret**

Matsutake (JCE 86 p. 92)

**Transition :** grâce à l'OF on a pu expliquer une réaction ! mais permet aussi de prévoir stéréosélectivité

#### 2. Stéréosélectivité

**Règle 4 :** Le meilleur chemin d'approche correspond au meilleur recouvrement frontalier

##### a. Réaction de Diels-Alder

L'approche endo fait apparaître recouvrement secondaires stabilisants. Donc produit majoritaire endo si contrôle cinétique.

#T10 : Cyclopentadiène (ICO p. 616)

##### b. Angle de Bürgi-Dunitz

Si on met à réagir un nucléophile avec un carbonyle, on sait que le nucléophile va aller attaquer le

carbone du carbonyle mais on peut se demander comment il va l'attaquer. Regardons les OF.

#T10 : Camphre (ICO p. 616)

+ **modèle moléculaire**

## **Conclusion**

Nouvelle théorie, réactivité et sélectivité (80 % des cas)

Mais basée sur approx ! OF des réactifs et pas ET, si croisement pas bon.

Aldéhyde moins réactif que chlorure d'acyle et pourtant OF dit contraire

De plus, garder les petits modèles simples pour éviter gros calculs de Hückel !

## LO 34

# Cycloadditions : principe et applications

**Niveau** : L3

**Prérequis** : - Chimie orbitalaire  
- notion de stéréochimie  
- réactions de base en chimie organique

**Biblio** : OCP 67, ICO, Clayden, Hiberty, Chaquin, Carey, Kurti

**Plan** :

### I. Les cycloadditions

1. Caractéristiques
2. Approche des réactifs
3. Diagramme de corrélation
4. Règles de Woodward-Hoffman

### II. La réaction de Diels-Alder

1. Réactivité
2. Régiosélectivité
3. Stéréosélectivité
4. Application en synthèse

### III. Cycloaddition [2+2]

1. Par voie photochimique
2. Par voie thermique

### IV. Addition 1,3 dipolaire

1. D'une nitroène
2. De l'ozone

## **Introduction :**

Les réactions de chimie organique peuvent être rangées dans trois grandes catégories :

- Ionique
- Radicalaires
- Péricycliques : ET cyclique dans lequel rupture et formation de liaison concertée et sans formation d'IR [OCP 1,2](#)

Nous nous intéressons ici à une sous-classe de réactions péricycliques : des cycloadditions. Ce sont des réactions inter ou intra moléculaires de formation de cycle dans lesquelles les électrons des liaisons  $\sigma$  qui se forment proviennent d'électrons  $\pi$  ou  $n$  des réactifs. [ICO 238](#)

La rupture célèbre est la réaction de Diels-Alder découverte en 1928 PN 1950.

Exemple

## **I. Les cycloadditions**

### **1. Caractéristiques**

#### **\* Mécanisme**

Concerté, ET cyclique.

#### **\* Nomenclature** [ICO 239](#)

[p+q] où p et q désignent le nombre d'électrons  $\pi$  ou  $n$  impliqués dans chaque réactif.

#### **\* Grandeurs thermodynamiques**

La formation du cycle et l'approche ordonnée des réactifs nécessaires pour la réaction diminue sensiblement le « désordre » du système. On a donc des valeurs de  $\Delta_r S^\ddagger < 0$  (-150 à -200 J/K/mol)  
Il s'agit de réactions exothermiques :  $\Delta_r H^\circ < 0$ . Voir [Carey 1 p. 195](#) pour OdG caractéristiques  
Ce sont des réactions renversables : rétrocycloaddition. [OCP 31](#)

#### **\* Exemples**

Elles peuvent être réalisées par voie thermique ou photochimique.

Exemples de réaction qui ont lieu en voie thermique mais pas en photochimique et inversement.  
[OCP 16 et 17](#)

**Transition :** *Comment peut on expliquer les résultats expérimentaux ? Pour cela, il nous faut comprendre comment se fait la réaction et cela commence par savoir comment se fait l'approche des réactifs. C'est le théorème de Fukui que l'on connaît bien.*

## 2. Approche des réactifs

Les polyènes conjugués qui interviennent sont plans, on peut donc définir une face dessus et dessous. Il faut alors considérer 3 modes d'approche pour les réactifs. Supra-supra, supra-antara, antara-antara.

#T : schéma explicatif Chaquin 148

Antara-antara est beaucoup trop tendu. Nous ne le considérerons plus par la suite.

Ca marche pour butadiène+éthène ! mais pas pour éthène+éthène ! Par contre si on excite et qu'on fait SOMO/BV, ça marche donc marche en photochimie. Mais est-ce vraiment convaincant, pourquoi ne pas regarder SOMO/HO ??

**Transition :** *On va regarder sur tout le trajet (Chaquin 120)*

## 3. Diagrammes de corrélation Hiberty 107-108

C'est la méthode de corrélation des OM ou méthode de Woodward Hoffman qui s'applique aux réactions péricycliques.

Il faut qu'un élément de symétrie soit conservé au cours de la réaction. Dans le cas, on sait que les OM doivent conserver leurs propriétés de symétrie au cours de la réaction.

On raisonne sur la Diels-Alder en SS et en SA.

On explique le croisement évité et on tire les conclusions thermiques et photochimiques.

De même pour 2+2. On obtient l'inverse.

**Transition :** *Tous ces raisonnements sur les diagrammes de corrélations sont rassemblés dans les règles de WH en 1970, PN 1981*

## 4. Règles de Woodward Hoffman

Enoncé des règles.

**Transition :** *Dans la suite de l'exposé, on s'intéresse aux différentes cycloadditions utilisés en synthèse et décrire leurs caractéristiques. Voyons d'abord la DA.*

## II. La réaction de Diels-Alder

### 1. Réactivité

La réaction a lieu entre un diène et un diénophile.

Exemple éthène/butadiène

Il faut que le diène soit en configuration cis, ainsi le cyclopentadiène sera plus réactif.

On a vu que la réaction était gouvernée par les OF. Pour activer la réaction, on peut tenter de diminuer l'écart HO/BV. Pour cela, on substitue le diène par donneurs et le diénophile par attracteurs.

#T : énergies des différents diènes et diénophiles substitués [ICO 243](#)

C'est la demande directe. Règle d'Alder.

Remarque : il existe la demande inverse : on change diène BV et diénophile HO cf LO33

Catalyse par les acides de Lewis ([ICO 245](#))

**Transition :** *Lorsque diène et ou diénophiles sont substitués, la réaction reste concertée mais n'est plus forcément synchrone, une liaison  $\sigma$  se forme avant l'atome et cela décide de la régiosélectivité de la réaction.*

### 2. Régiosélectivité

Exemple : [ICO 243](#)

On regarde les OM. La première liaison se forme entre les deux plus gros coefficients en valeur absolue.

**Transition :** *L'étude des interactions orbitales nous permet aussi de voir que la réaction est stéréosélective.*

### 3. Stéréosélectivité

Exemple : [ICO 242-246](#)

Règle de l'endo : on montre les interactions secondaires.

Enoncé : lorsqu'elle est réalisée sous contrôle cinétique, le produit majoritaire de la réaction est le produit endo.

De par son mécanisme concerté SS, la réaction est stéréospécifique.

Exemple : [ICO 239](#)

Modèle moléculaire

**Transition :** *Très utilisé en synthèse : par simple chauffage, on a un arrangement du squelette carboné.*

## 4. Application en synthèse

\* **Formation industrielle du Captan** : fongicide

Clayden 906

\* **Application pour construire des squelettes plus compliqués** Kurti

Synthèse du Rubrolone aglycon

Synthèse de la Reveromycin B (hétéro-Diels-Alder)

**Transition** : *On vient de voir que les DA trouvaient leurs applications en synthèse pour la formation de cycle plus généralement. Les cycloadditions permettent de former des cycles de tailles différentes.*

## III. Cycloaddition [2+2]

### 1. Par voie photochimique

\* **Bilan sur un exemple simple** Clayden p. 928

\* **Mécanisme sur exemple** Clayden p. 928

Diagramme orbitalaire, montrer le rôle de la photochimie.

\* **Discussion** Clayden p. 1260

On obtient en général l'état de transition le moins encombré. Etant donné la tension de cycle, pourquoi pas revenir en arrière ? Cette réaction inverse est gouvernée par les règles de Woodward-Hoffmann, tout comme la réaction direct, et pour revenir en arrière, il faudrait que les produits absorbent de la lumière. Mais comme ils ont maintenant perdu leurs liaisons  $\pi$ , ils n'ont plus d'orbitales vides de faible énergie dans lesquelles la lumière peut promouvoir des électrons. La réaction photochimique inverse est impossible simplement parce qu'il n'y a pas de mécanisme permettant aux composés d'absorber la lumière. La réaction est irréversible !!

\* **Exemple** :

Actu chimique juin 2000 : TP diels-alder Intérêt en médecine pour piéger petites molécules.

Exemple Carey 2 312 Carey 2 314 : trois cycles d'un coup !

### 2. Par voie thermique

C'est tendu mais possible pour les critères car p orthogonales avec allènes ou cétènes...  
Explication Clayden 929.

Synthèse Kurti (Staundinger Kelen Cycloaddition)

**Transition** : *On a fait des cycles à 4 et 6, il semble compliqué de faire à 5 car il faut un nombre impair d'atomes et il faut un « diène » à 3 atomes. Possible avec les 1,3 dipôles.*

## IV. Addition 1,3 dipolaire

### 1. D'une nitrone

#### \* Principe

Addition 1,3 dipolaire. Attention, souvent ont dit cycloaddition [2+3] en comptant les atomes, alors que normalement avec les électrons [4+2].

Exemple : nitrone

#### \* Application

En synthèse [OCP 11](#)

### 2. De l'ozone Clayden

Le réactif est de l'ozone qui permet une coupure oxydante des liaisons C=C qui, selon les traitements peuvent mener à un grand nombre de produits.

#### \* Bilan Carey

Avec les différents traitements possibles

En pratique,  $-78^{\circ}\text{C}$ , bullage de  $\text{O}_2$  contenant 3% de  $\text{O}_3$ ; lorsque la solution est bleue persistant, on entame la deuxième partie de la réaction. [Vollhardt 503](#)

#### \* Mécanisme Bruckner 460

Cycloaddition 1,3 dipolaire ; fragmentation (hyperoxyde, ozonide secondaire) ; réaction rédox (brise la liaison O-O)

#### \* Applications

Attaque sur le cyclohexène pour mener à un précurseur du monomère du nylon [Carey T2 647](#), [ICO 215](#)

*Remarque : selon la nomenclature, il s'agit de [4+2], mais usuellement [3+2] en comptant les atomes...*

## Conclusion

Mécanisme compris avec WH, mais peuvent aussi être compris avec Dewar-Zimmerman et ET aromatiques [Chaquin](#)

## LO 35

### Conformation : butane, cyclohexane et cyclohexanes mono et disubstitués (on supposera acquises les différentes représentations)

**Niveau** : PCSI

**Prérequis** : - Représentation : Newman, cram  
- Ecriture topologique  
- Stéréoisomères de configuration (cis/trans Z/E)

**Biblio** : Clayden, HP PCSI 1, Tout en un PCSI, TD PCSI

**Plan** :

#### **I. Conformations des alcanes linéaires**

1. Notions et définitions : cas de l'éthane
2. Etude du butane

#### **II. Etude du cyclohexane**

1. Conformations du cyclohexane
2. Conformation chaise

#### **III. Cyclohexane substitué**

1. Monosubstitué
2. Disubstitué
3. Conformation bloquée

### III - STRUCTURE, RÉACTIVITÉ ET SYNTHÈSE EN CHIMIE ORGANIQUE

Cette étude a pour objectif principal l'initiation à la synthèse organique. La nomenclature des composés étudiés est donnée. Le plus souvent, on débute par des constatations expérimentales que l'on interprète à l'aide de modèles (mécanismes limites par exemple). On pourra évoquer le postulat de Hammond dans le cadre d'un contrôle cinétique. On utilise (sans justification) la caractérisation de quelques groupes fonctionnels à l'aide de spectres infra-rouge.

#### III.1 Stéréochimie des molécules organiques

PROGRAMME	COMMENTAIRES
Représentations de Newman, de Cram et perspective. Stéréo-isomérisie de configuration : <i>Z</i> et <i>E</i> , <i>R</i> et <i>S</i> , énantiomérisie et diastéréoisomérisie.	L'écriture topologique des molécules sera également présentée. La représentation de Fischer est hors programme. La nomenclature érythro-thréo n'est pas utilisée. On utilise la nomenclature <i>cis/trans</i> pour les stéréoisomères des composés cycliques disubstitués. Les méthodes de séparation des énantiomères sont illustrées sur un seul exemple.
Conformation : éthane, butane. *Conformation : *cyclohexane et *cyclohexanes mono et disubstitués*.	On insiste sur le fait qu'un conformère est caractérisé par une conformation correspondant à un minimum significatif d'énergie potentielle.

### Introduction : [HP 163](#)

Les propriétés des substances dépendent de l'arrangement spatial de leurs atomes.

Exemples : les médicaments.

Nécessaire de préciser un langage et des représentations de ces structures dans l'espace. On a déjà commencé cette étude pendant la leçon dernière avec l'étude de la configuration : stéréoisomère de configuration. Exemple : [Clayden 448](#)

Rappel : il faut casser une liaison pour passer de l'un à l'autre.

Aujourd'hui, on va s'intéresser à d'autres types d'isomères : conformation fait intervenir rotation de la liaison. Définition conformation. Exemple [Clayden 448](#)

On a différentes conformations mais même molécule, contrairement à différentes configurations. Exemple du bonhomme [Clayden 449](#)

But : on va étudier la conformation de différents alcanes linéaires et cycliques. Y a-t-il libre rotation ? Il y a-t-il des positions privilégiées ? Si oui, pourquoi, on représente alcane linéaire en zigzag ?

# I. Conformation des alcanes linéaires

## 1. Notions et définitions : cas de l'éthane [Tout en un, HP](#)

Montrer sur modèle moléculaire : il existe une infinité de conformations ! Comment les définir ?  
On introduit l'angle dièdre.

Ainsi on peut définir deux conformations très importantes (on verra pourquoi) : conformations éclipsée et décalée.

Le but de l'étude est de déterminer si les différentes conformations ont des énergies différentes. Pour cela, il faut considérer l'ensemble des énergies potentielles molaires  $E_p$  au sein d'une molécule et considérer la molécule comme isolée, ou encore en phase gaz parfait. Ces énergies peuvent être décomposées, dans un modèle mécanique, en divers termes que l'on ne détaillera pas ici.

Graphes  $E_p = f(\text{angle})$

Pour des raisons de comparaisons, ces données sont exprimées en J/mol par multiplication des énergies à l'échelle de la molécule, en joule, par la constante d'Avogadro, en mol<sup>-1</sup>.

$E_p$  décalé <  $E_p$  éclipsé

Eclipsé moins stable car répulsion des électrons dans la liaison C-H importante [TD 267](#)

Attention, ce n'est pas dû à la répulsion des H [Clayden 451](#) (montrer le modèle compact à la flexcam pour le voir [TD 266](#)). Les H ne comptent que pour 10% !

Définir conformères comme minimum de l' $E_p$ .

Existence d'une barrière énergétique pour passer de l'une à l'autre mais faible, énergie thermique suffit, ainsi qu'un choc moléculaire [HP 167](#). (Comparaison [tout en un donne constante de vitesse de rotation](#)). Equilibre dynamique entre les différentes conformations, cependant, la décalée est la plus probable (80% des molécules à TA) ;

Des mesures de spectroscopie, de thermodynamique ou de cinétique permettent d'évaluer des barrières d'énergie.

**Transition :** *Que se passe-t-il si on remplace des H par des méthyles. Etude du butane.*

## 2. Etude du butane

Etude de la liaison 2-3 puisque les autres, même principe que éthane.

Modèle moléculaire. Conformation éclipsée, décalée et décalée gauche

$E_p = f(\text{angle})$

Conformation décalée la plus stable. Equilibre dynamique du fait de l'agitation thermique mais décalée la plus probable (voir %). C'est pour ça qu'on fait des zigzag en topologique !

**Transition :** *Et dans le cas des cycles ? Etude d'un cycle stable : le cyclohexane.*

*Montrer menthole, cholesterol, testosterone [Tout en 650](#)*

## II. Etude du cyclohexane

On a des plissements du cycle pour faire disparaître les tensions de cycle (si plan angle de  $120^\circ$  !) : plusieurs plissements possibles [TD 272](#)

### 1. Conformations du cyclohexane

Montrer les différentes conformations avec modèle moléculaire.

Conformations chaise, bateau, enveloppe, croisé.

$E_p = f(\text{angle})$

A TA, 99% sont en conformation chaise.

### 2. Conformation chaise

Expliquer comment la tracer sur un quadrillage sur transparent.

Position axiale, équatoriale. Plan moyen.

Passage d'une conformation chaise à l'autre par rotation de liaison C-C -> axial devient équator et vice-versa. Modèle moléculaire avec une couleur pour axial, et une autre pour équatorial.

Constante de vitesse dans le [tout en un 651](#)

**Transition :** *Ici, comme a que des H, pas de problème mais si substitué ?*

## III. Cyclohexane substitué

### 1. Monosubstitution

**Diagramme.** [HP 172](#)

Position équatoriale énergétiquement favorable car moins encombré. L'écart énergétique augmente avec l'encombrement du substituant. Energie [Tout en un 659, Vollhardt](#)

Remarque : dans le cas du tertio-butyle, la valeur est tellement élevée qu'elle impose que toujours en équatoriale, barrière d'énergie trop haute à franchir. Il s'agit d'une ancre conformationnelle

**Interprétation :**

Axiale : interaction décalé gauche et 1,3-diaxiale

Equatoriale : interaction décalé anti et pas d'interaction 1,3-diaxiale

Energie [Tout en un 659](#)

Les montrer sur modèle moléculaire.

## 2. Disubstitution tout en un, Vollhardt 140

### Cas où substituants 1,1

Lequel en équatorial ? On peut prévoir le plus encombré en équatorial pour limiter les interactions butane gauche et 1,3 diaxiale qui vont augmenter d'autant. Mais pour que cette préférence soit marquée, il faut que les groupes soient très différents. Vollhardt

Et si pas sur le même carbone ?

Définir cis et trans. On regarde par rapport au plan moyen.

Cis et trans reste cis et trans quand on passe d'une conformation à l'autre.

Remarque : on parle de configuration cis et pas conformation cis !

### Cas où substituants 1,4 (indépendants -> démontrés par les énergies)

Cis : Quelle conformation la plus stable ? Diagramme. Les deux en équatorial (logique).

Trans : Le plus gros se met en équatorial (montrer avec les valeurs pour monosubstitués).

Clayden 464, tout en un, Vollhardt

### Cas où substituants en 1,3 (pas indépendants, interaction entre les substituants)

Cis : Interaction 1,3-diaxiale et autres... tout en un, Vollhardt

Trans : dépend des substituants mais le plus souvent, le plus gros en équatoriale Clayden

### Cas où substituants en 1,2 (pas indépendants, interaction entre les substituants)

Trans : Interaction butane-gauche supplémentaire en équatoriale mais qu'une seule, alors qu'en diaxiale 4. Donc équatoriale toujours préférée mais moins que dans 1,3 par exemple.

Cis : le plus gros en équatorial

Exemple : glucose TD

**Transition** : comment faire si on veut mettre un substituant en axial et comment avoir autre que chaise ?

## 3. Conformation bloquée

Groupement tertio-butyl en équatorial : bloque la conformation.

Forme bateau : camphre ; transdécane bloquée

## Conclusion

Différentes conformations, différentes énergies -> différentes réactivités.

On rencontrera ceci un peu plus tard avec les éliminations. Une conformation chaise sera favorable à la réaction, pas l'autre.

# LO 36

## Les hydrocarbures aromatiques

**Niveau** : PC

**Prérequis** : - RMN

- Postulat de Hammond
- Effet électronique inductif mésomère
- Formules mésomères

**Biblio** : Lalande PC, HP PC, Vollhardt, ICO, TD PC

**Plan** :

### **I. Le caractère aromatique**

1. Structure et stabilité du benzène
2. Le critère d'aromaticité
3. Propriétés spectroscopiques
4. Réactivité

### **II. Substitution électrophile aromatique**

1. Principe
2. Réaction de Friedel et Craft
3. Autres SEAr

### **III. Polysubstitution sur les cycles aromatiques**

1. Observations expérimentales
2. Effet des substituants
3. Règles de Holleman
4. Stratégie de synthèse

## II. 4. Hydrocarbures aromatiques

Aromaticité.

Structure géométrique et électronique du benzène.

On se limite à indiquer que l'aromaticité correspond à l'existence de  $4n+2$  électrons complètement délocalisés sur un cycle plan.

Les OM des aromatiques sont hors programme.

Substitution électrophile aromatique : mécanisme général, alkylation, acylation, nitration et halogénéation.

Le mécanisme est présenté dans le cas de l'alkylation et de l'acylation, les autres cas ne donnent lieu à aucun développement particulier.

Interprétation de l'orientation d'une seconde substitution dans le cas de l'anisole et du nitrobenzène.

La vitesse relative et la régiosélectivité de ces deux réactions sont interprétées par l'écriture de formules mésomères de l'intermédiaire de Wheland.

Généralisation : orientation d'une seconde substitution sur un dérivé monosubstitué du benzène (règles de Hockmann).

On présente un énoncé sans justification nouvelle.

## Introduction :

Hydrocarbures aromatiques sont des molécules cycliques conjuguées qui possèdent des propriétés communes comme le fait qu'ils soient odorant, d'où leur nom de aromatique.

Le premier composé à avoir été classé dans aromatique est le benzène découvert par Faraday (graisse de baleine) [HP 569](#), [Vollhardt 628](#)

Montrer molécules comme aspirine, ibuprophène, vanilline.

On va déterminer un critère d'aromaticité et étudier la réactivité commune de ces composés. On va essayer de comprendre comment synthétiser la molécule ([Vollhardt 708](#)) intermédiaire de synthèse très important pour médicaments et colorants. On voit qu'il y a des groupements sur le benzène à des endroits bien particuliers. Comment les mettre ? Dans un premier temps, étudions le caractère aromatique sur l'exemple du benzène.

## I. Le caractère aromatique

### 1. Structure et stabilité du benzène [HP](#)

#### Structure

Après la découverte du benzène par Faraday, on établit sa formule brut. Etrange pour l'époque.

C'est Kekulé qui eut l'idée la plus proche : hexatriène (serpent qui se mord la queue).

D'après DRX : liaison de même longueur (139 pm), intermédiaire entre simple et double.

D'où forme mésomère et délocalisation.

Molécule plane, d'où sa toxicité car intercalant dans ADN

#### Stabilité

Mise en évidence avec enthalpie d'hydrogénation qui n'est pas trois fois celle de l'éthène. Donc, il y a une énergie de stabilisation en plus appelée énergie de résonance.

**Transition :** Cette énergie est un point commun de tous les composés aromatiques. Ce qui a permis à Huckel d'établir un critère.

## 2. Critère d'aromaticité HP

Enoncé. (Lalande 173) Critère étendu aux cycles aromatiques et accolés.

Exemples

## 3. Propriétés spectroscopiques HP

RMN : fort blindage. Nouveau critère d'aromaticité !

## 4. Réactivité HP

Forte densité électronique : site basique et nucléophile.

Stabilité : substitution et pas addition pour ne pas perdre l'énergie de résonance.

# II. Substitution électrophile aromatique

## 1. Principe

**Bilan général**

**Mécanisme général**

Trois étapes. Description HP

Lalande 181 Contrôle cinétique ou thermodynamique, mais souvent étapes non renversables, donc contrôle cinétique.

## 2. Réactions de Friedel-Crafts

### a. Alkylation de Friedel-Crafts HP

**Bilan**

**Mécanisme**

Catalyseur régénéré, différents types

Attention : étapes renversables ! On est souvent sous contrôle thermodynamique Lalande 193

Application

Ethylbenzène, cumène (précurseur industriel du phénol),..

**Limites** Lalande 193

Réarrangement

Polysubstitution (produit plus nucléophile que le substrat de départ ! car effet inducteur donneur du méthyle qui enrichi le cycle)



b. Acylation de Friedel-Crafts Lalande 185, HP

**Bilan**

Chlorure d'acyle ou anhydride

**Mécanisme**

Catalyseur non régénéré.

Etapas non renversables, contrôle cinétique.

**Discussion**

Pas de polysubstitution car groupement attracteur, donc désactivant.

Peut être un moyen d'alkylation, en réduisant par la suite la cétone (Clemmensen, Wolff-Kischner). Exemple de synthèse [Lalande 188](#)

3. Autres S<sub>E</sub>Ar

Tableau avec bilans des autres substitutions : nitration et halogénéation.

### III. Polysubstitution sur les cycles aromatiques

#### 1. Observations expérimentales

Montrer tableau de nitration de composés aromatiques (nitrobenzène et anisole) avec vitesse et pourcentage d'orientation.

**Transition :** *Comment peut-on expliquer ceci ?*

#### 2. Effets des substituants

On se place sous contrôle cinétique !!! Donc pas d'alkylation.

L'ECD (addition) est à ET tardif. D'après le postulat de Hammond, on va raisonner sur la stabilité de l'intermédiaire de Wheland.

Ecriture des formes mésomères des intermédiaires de Wheland dans le cas de l'anisole. On voit que pour o/p plus stable que m. Ce qu'on constate expérimentalement. Cependant, o et p devraient être à égalité, ce qu'on ne constate pas expérimentalement. Gêne stérique !

Ecriture des formes mésomères pour le nitrobenzène et c'est m le plus stable.

#### 3. Règles de Holleman

Tableau HP

## **4. Stratégie de synthèse**

Synthèse [Vollhardt 708](#)

Mais problème de régiosélectivité. Il faudrait protéger la position non voulue et pouvoir la libérer facilement -> alkylation de Friedel Crafts !

Synthèse [ICO 323](#) : utilisation du tert-butyl

## **Conclusion**

Synthèse de médicament [Vollhardt 681](#) ...

# LO 37

## Les organomagnésiens mixtes

**Niveau** : PCSI

**Prérequis** : - Sélectivité  
- Nucléophilie/Electrophilie  
- Nomenclature

**Biblio** : HP, TD PCSI, ICO, Fuxa

**Plan** :

### **I. Présentation générale des organomagnésiens mixtes**

1. Structure et nomenclature
2. Réactivité

### **II. Réactivité en tant que base de Brönstedt**

1. Réaction acido/basique
2. Applications

### **III. Réactivité en tant que nucléophile**

1. Réaction d'addition nucléophile
2. Réaction de substitution nucléophile

### **IV. Préparation des organomagnésiens mixtes**

1. Conditions opératoires
2. Cas particuliers

### III.3 \*Les organomagnésiens mixtes \*

PROGRAMME	COMMENTAIRES
Préparation des organomagnésiens mixtes, conditions expérimentales.	On cite les réactions secondaires qui peuvent se produire lors de la préparation et on justifie le choix du solvant. L'acido-basicité de Lewis est introduite. Les mécanismes de synthèse des organomagnésiens ne sont pas au programme. On cite la synthèse des magnésiens acétyléniques et vinyliques.
Nucléophilie, basicité des organomagnésiens mixtes.	
Réactions sur le groupe carbonyle (cétones, aldéhydes, esters, chlorures d'acyle, anhydride d'acide) sur le dioxyde de carbone, sur le groupe nitrile et sur les époxydes.	On se limite à un schéma mécanistique simple.

## Introduction :

Découvert par Grignard PN 1912. Très intéressant par leur liaison particulière C-M. Grande nouveauté ! Intermédiaires de synthèse très important pour former C-C.

## I. Présentation générale des organomagnésiens mixtes

### 1. Structure et nomenclature

#### \* Structure

Ce sont des composés « organométalliques » : liaison C-M

Cette liaison est fortement polarisée. Electronégativités.

Ils présentent deux structures : symétrique ou mixte.

#### \* Nomenclature

Halogénure d'alkylmagnésium

Ces composés n'existent pas à l'état naturel. Ils doivent être synthétisés. On donne le bilan.

**Transition :** *Mais pour pouvoir comprendre toutes les conditions opératoires, il faut d'abord comprendre sa réactivité afin d'éviter les réactions parasites ou de le détruire.*

### 2. Réactivité

Carbone charge partielle négative : base de Brönstedt et nucléophile. Inversion de polarité du carbone !! Donc réactions possibles avec les acides de Bronstedt et électrophile.

Mais on peut aussi écrire les lacunes sur Mg : Acide de Lewis !

Ils forment en particulier des adduits de Lewis avec les solvants donneurs de doublets. Ils gagnent en stabilité :  $\text{RMgX}$  jamais isolé mais sous formes d'adduits monomères ou dimères avec le solvant.

**Transition :** *Regardons en détail cette réactivité.*

## II. Réactivité en tant que base de Brönstedt

### 1. Réaction acido/basique

Le couple à considérer a un pKa de 50

Exemples [ICO 509](#), sur l'eau [HP 241](#)

Dans ce dernier cas, on détruit l'organomagnésien. D'où une conservation en solvant anhydre !

**Transition :** *Ces propriétés basiques sont mises à profit dans la synthèse de certains types d'organomagnésiens. Regardons les applications.*

### 2. Applications [HP 244](#)

#### \* Synthèse d'organomagnésien acétylénique

Ils ne peuvent pas être préparés directement (déprotonation d'un alcyne vrai)

*Le magnésien ne pouvant être isolé, le seul moyen de connaître la quantité que l'on a est de doser la solution.*

#### \* Dosage

Exemple ([Fuxa](#))

**Transition :** *la propriété des organomagnésiens très appréciée en synthèse est leur nucléophilie puisque c'est à travers elle que l'on va pouvoir créer des liaisons C-C.*

## III. Réactivité en tant que nucléophile

### 1. Réaction d'addition nucléophile

#### a. Sur un groupement carbonyle

Sur cétone et aldéhyde. [HP 246-247](#)

Présentation brève de la réactivité du carbonyle.

Bilan. Mécanisme. Discussion (méthanal -> I, aldéhyde -> II, cétone -> III), racémique.

Sur l'acide et dérivé [HP 250](#)

Bilan. Mécanisme. Discussion (ester->alcool, chlorure d'acyle et anhydride -> cétone), deux additions

**Transition :** *De même sur CO<sub>2</sub> qui a deux CO !!*

#### b. Sur CO<sub>2</sub>

Bilan. Mécanisme. On obtient acide [HP 251](#)

C'est une méthode pour obtenir un acide à partir de dérivé halogéné [TD 368](#)

**Transition :** *On a vu que l'on pouvait avoir addition sur carbonyle e exploitant la polarité de C=O. On peut raisonner de même sur une liaison CN, sur un nitrile*

### c. Sur nitrile

Bilan. Mécanisme. Imine puis cétone. Très bon moyen d'avoir une cétone (on s'arrête à une addition) [HP 253](#)

**Transition :** *Pour des réactifs nucléophiles, il existe une deuxième gamme de réactivité : SN*

## 2. Réactions de substitution nucléophile

### a. Sur un dérivé halogéné

Bilan. Mécanisme. Couplage de Wurtz. Peut être intéressant pour alcane de longue chaînes [HP 244](#)

**Transition :** *Nous avons vu avec les additions nucléophiles comment on pouvait obtenir des alcools secondaire et tertiaire. Quand est-il des alcools primaires ?*

### b. Sur un époxyde

Bilan. Mécanisme. [HP 252](#) Régiosélectivité [TD 362](#)

**Transition :** *Nous avons fait un tour de la réactivité principale des organomagnésiens, nous allons maintenant utilisé ce que l'on a appris pour expliquer les conditions opératoires expérimentales de la synthèse des organomagnésiens.*

## IV. Préparation des organomagnésiens mixtes

### 1. Conditions opératoires

On commence sur transparent à construire un montage en explicitant chaque précaution avec la réaction parasite associée. Une fois le montage construit ou donne le mode opératoire et si ça démarre pas.

Milieu anhydre pour éviter destruction de l'organomagnésien par réaction acido/basique.

Ajout goutte à goutte du réactif pour éviter couplage de Wurtz.

Solvant base de Lewis pour se complexer au magnésium et stabiliser. En général Ether ([TD](#))

**Transition :** *pour certains, il faut modifier les conditions.*

### 2. Cas particuliers

On évoque aromatique et vinylique. [TD](#)

THF+complexant (car doublet plus libre) +Teb : on peut chauffer !

## **Conclusion**

Bilan de la réactivité. Ils ouvrent l'étude d'autres composés organométalliques. L'année prochaine  $R_2CuLi$