
CHIMIE ORGANIQUE I

COR 300

PROFESSEUR GUILLAUME BÉLANGER

*Département de chimie
Faculté des sciences
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE*

Automne 2017

La reproduction à des fins non commerciales de ce matériel est permise

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	I
PLAN DE COURS	V
<i>P.1 MISE EN CONTEXTE.....</i>	<i>V</i>
<i>P.2 OBJECTIF GÉNÉRAL</i>	<i>VI</i>
<i>P.3 OBJECTIFS SPÉCIFIQUES</i>	<i>VI</i>
<i>P.4 PLAN DE LA MATIÈRE</i>	<i>VI</i>
<i>P.5 MÉTHODES PÉDAGOGIQUES.....</i>	<i>VIII</i>
<i>P.6 ÉVALUATION.....</i>	<i>VIII</i>
<i>P.7 BIBLIOGRAPHIE</i>	<i>VIII</i>
<i>P.8 PLAGIAT.....</i>	<i>VIII</i>
CHAPITRE I : NOMENCLATURE	1
<i>1.1 GROUPEMENTS FONCTIONNELS</i>	<i>1</i>
<i>1.1.1 Noms des squelettes hydrocarbonés.....</i>	<i>1</i>
<i>1.1.2 Groupements fonctionnels et état d'oxydation.....</i>	<i>2</i>
<i>1.1.3 Autres groupements fonctionnels usuels</i>	<i>3</i>
<i>1.2 NOMMER LES COMPOSÉS</i>	<i>3</i>
CHAPITRE 2 : ISOMÉRIE ET CONFORMATION... EN 3D !.....	5
<i>2.1 COMMENT DESSINER</i>	<i>5</i>
<i>2.1.1 Respecter les angles de liaison.....</i>	<i>5</i>
<i>2.1.2 Respecter les liens parallèles</i>	<i>6</i>
<i>2.2 CONFORMATIONS.....</i>	<i>7</i>
<i>2.3 ANALYSE CONFORMATIONNELLE</i>	<i>8</i>
<i>2.3.1 Analyse conformationnelle du cyclohexane</i>	<i>9</i>
<i>2.3.2 Analyse conformationnelle du cyclohexène</i>	<i>9</i>
<i>2.4 STÉRÉOCHIMIE.....</i>	<i>10</i>
<i>2.4.1 Isomères de structure</i>	<i>10</i>
<i>2.4.2 Isomères géométriques.....</i>	<i>10</i>
<i>2.4.3 Stéréoisomères - Détermination de la structure du glucose</i>	<i>11</i>
<i>2.4.3.1 Formule brute</i>	<i>11</i>
<i>2.4.3.2 Squelette et groupements fonctionnels.....</i>	<i>12</i>
<i>2.4.3.3 Chiralité, asymétrie, diastéréoisomères et énantiomères.....</i>	<i>13</i>
<i>2.4.3.4 Asymétrie moléculaire</i>	<i>14</i>
<i>2.4.3.4.a Isomères atropes.....</i>	<i>14</i>
<i>2.4.3.4.b Asymétrie due à l'encombrement stérique</i>	<i>15</i>

2.4.3.4.c Allènes.....	15
2.4.3.4.d Atomes chiraux autres que le carbone	16
2.4.3.5 Configuration relative et absolue.	17
2.4.3.6 Détermination de la structure du glucose.....	20
2.4.3.6.a Détermination de la configuration relative du glucose au carbone 2.21	
2.4.3.6.b Détermination de la configuration relative du glucose au carbone 3.21	
2.4.3.6.c Détermination de la configuration relative du glucose au carbone 4.22	
2.4.3.6.d Différenciation entre le glucose et le mannose	22
2.4.3.6.e Détermination de la configuration absolue du glucose.....	24
2.4.4 Pureté optique et mutarotation.....	25
2.4.4.1 Pureté optique.....	25
2.4.4.2 Mutarotation	25
CHAPITRE 3: DIAGRAMME D'ÉNERGIE	27
3.1 EXPLICATION DE L'ALLURE D'UN DIAGRAMME POUR UNE RÉACTION	27
3.2 ÉTATS DE TRANSITIONS VERSUS INTERMÉDIAIRES	28
3.3 CONTRÔLE CINÉTIQUE ET THERMODYNAMIQUE	30
3.3.1 Contrôle thermodynamique.....	30
3.3.2 Contrôle cinétique	31
3.4 POSTULAT DE HAMMOND	32
CHAPITRE 4: CARACTÉRISTIQUES DES LIAISONS.....	33
4.1 TYPES DE LIAISONS CHIMIQUES.....	33
4.2 HYBRIDATION.....	33
4.3 ORBITALES ATOMIQUES ET MOLÉCULAIRES.....	33
4.3.1 Orbitales atomiques	33
4.3.2 Orbitales moléculaires	33
4.3.2.1 Méthode LCAO (Linear Combination of Atomic Orbitals)	33
4.3.2.2 Orbitales liantes, anti-liantes et non-liantes.....	33
4.4 ORDRE DE LIAISON.....	33
4.5 RÉSONANCE ET AROMATICITÉ	34
4.5.1 Formes limites et hybrides	34
4.5.2 Aromaticité.....	34
CHAPITRE 5: ACIDITÉ, BASICITÉ ET PKA	37
5.1. GÉNÉRALITÉS SUR LES ACIDES ET LES BASES	37
5.1.1 Définitions	37
5.1.2 Constante de dissociation et pKa	38
5.1.3 Constante d'équilibre	39
5.1.4 Énergie libre de dissociation.....	41
5.2 TABLEAU DE PKA DES PRINCIPAUX COMPOSÉS ORGANIQUES ET INORGANIQUES.....	42
5.3 FACTEURS INFLUENÇANT L'ACIDITÉ ET LA BASICITÉ (STABILITÉ).....	42

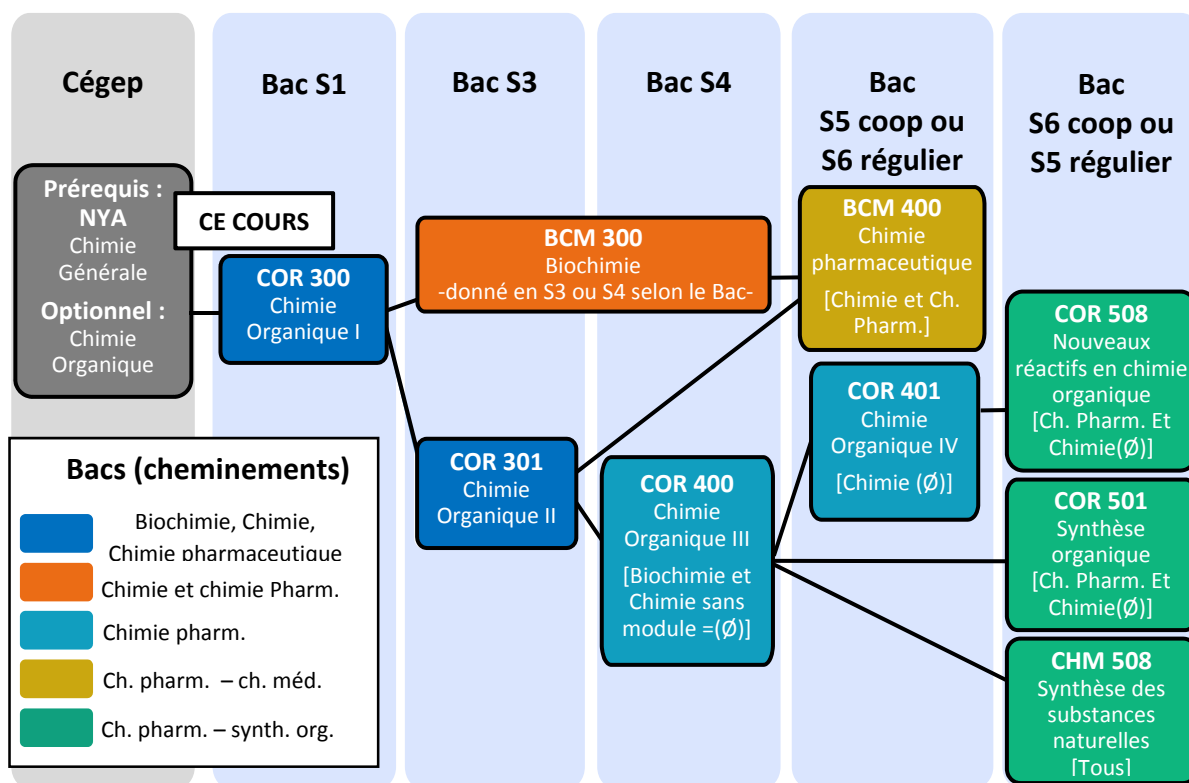
5.3.1 Effet inductif.....	42
5.3.2 Effets électrostatiques.....	43
5.3.3 Effets de résonance et d'aromaticité	44
5.3.3.1 Résonance et délocalisation.....	44
5.3.3.2 Aromaticité.....	46
5.3.4 Tautomérie et énolisation.....	46
5.3.5 L'effet d'hybridation	47
5.3.6 Les effets stériques.....	47
5.3.7 Effet des ponts hydrogènes.....	48
CHAPITRE 6 : SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE AROMATIQUE	50
6.1 GÉNÉRALITÉS SUR LES MÉCANISMES	50
6.1.1 Valence et octet	50
6.1.2 Flèches.....	51
6.1.3 Trucs de base.....	51
6.2 LE MÉCANISME D'ADDITION-ÉLIMINATION	52
CHAPITRE 7: SUBSTITUTION ÉLECTROPHILE AROMATIQUE	58
7.1 MÉCANISME ET COMPLEXES.....	58
7.2 POUVOIR DE DIRECTION O,M ET P	61
7.2.1 Sélectivité m vs o-p.	64
7.2.2 Sélectivité o vs p.	64
7.2.3 Pouvoir relatif de plusieurs substituants.....	66
7.3 HALOGÉNATION	67
7.4 NITRATION.....	68
7.5 SULFONATION	70
7.6 L'ALKYLATION DE FRIEDEL-CRAFTS.....	71
7.7 LES DÉTERGENTS SYNTHÉTIQUES	74
7.8 L'ACYLATION DE FRIEDEL-CRAFTS.....	75
7.9 HYDROXYMÉTHYLATION ET HYDROXYALKYLATION	76
7.10 CHLOROMÉTHYLATION DE BLANC.....	77
7.11 FORMYLATIONS	77
7.11.1 Formylations de Gattermann et Gattermann-Koch	77
7.11.2 Formylation de Reimer-Tiemann	78
7.12 SUBSTITUTION IPSO.....	79
7.13 MOLÉCULES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES ET HÉTÉROAROMATIQUES.....	81
7.14 RÉSUMÉ DES RÉACTIVITÉS	82
CHAPITRE 8 : SYNTHÈSE DE COMPOSÉS AROMATIQUES	83
8.1 COMPOSÉS AROMATIQUES COMMERCIAUX.....	83
8.2 L'ORIENTATION DES SUBSTITUANTS	84
8.3 PROBLÈMES À FAIRE EN CLASSE PORTANT SUR LES CHAPITRES 6, 7 ET 8.	85

8.4 <i>PROBLÈMES SUPPLÉMENTAIRES</i>	86
8.5 <i>RÉPONSES AUX PROBLÈMES SUPPLÉMENTAIRES</i>	88
BIBLIOGRAPHIE	91

Plan de cours

P.1 MISE EN CONTEXTE

Le cours COR300 est une introduction à la chimie organique pour les chimistes et biochimistes. Certaines notions du cours de Chimie générale et des cours optionnels de Chimie organique du Cégep y sont reprises, avec consolidation et approfondissement. Le cours permet à l'élève d'acquérir une base au niveau de la compréhension des structures moléculaires organiques (façon de les nommer et de les représenter en 2D et en 3D, concepts fondamentaux sur leur nature et leurs propriétés). Il se veut aussi une initiation à la synthèse organique (chimie aromatique), aux transformations chimiques en général et à la rationalisation des réactions chimiques organiques (diagramme d'énergie, états de transition, relation entre structure et réactivité). COR 300 est préalable au cours COR 301 des baccalauréats en biochimie, chimie et chimie pharmaceutique et au cours BCM 300 des baccalauréats en chimie et chimie pharmaceutique.



Ce cours est donc à la fois important dans le cursus des chimistes et biochimistes :

- S'intéressant à développer de nouvelles réactions ou de nouvelles classes de molécules, à des fins de recherche ou pour les domaines de la chimie pharmaceutique, l'agroalimentaire, les matériaux ou les cosmétiques.
- Souhaitant comprendre le rôle de la chimie dans les processus biologiques du vivant, à travers les cycles métaboliques, voies biosynthétiques et interactions qui sont à la base de la recherche académique et industrielle en biologie, biochimie, pharmacologie, physiologie et médecine.

- Voulant mieux comprendre les propriétés des molécules, qui conditionnent la manière dont elles peuvent être analysées ou caractérisées en recherche, dans l'industrie (contrôle qualité), ou par les agences gouvernementales (contrôle des aliments, des eaux, de l'impact environnemental).

P.2 OBJECTIF GÉNÉRAL

- Apprendre les règles de base de nomenclature et des représentations tridimensionnelles;
- Se familiariser avec les diagrammes d'énergie et les états de transition;
- Apprendre les concepts fondamentaux relatifs aux caractéristiques de liaisons : hybridation, orbitales atomiques et moléculaires, résonance, aromaticité;
- Comprendre les relations entre la structure et les propriétés d'une molécule (acidité, réactivité...)
- S'initier aux transformations chimiques sur les composés aromatiques.

P.3 OBJECTIFS SPÉCIFIQUES

Acquérir les notions de base en chimie organique, par exemple : expliquer la géométrie des molécules en fonction de l'hybridation; établir la réactivité des molécules par rapport à leur structure; utiliser les effets électroniques pour prédire et expliquer certaines propriétés chimiques et physiques; apprendre à représenter les molécules avec des formules spatiales tridimensionnelles; se servir de ces concepts stéréochimiques dans la compréhension de certains phénomènes; s'initier à la synthèse organique.

Les liaisons dans les molécules organiques. Classes de composés et réactions caractéristiques. Isomérisation. Conformation et stéréochimie. Induction, résonance, tautomérisation, caractère aromatique. Substitution électrophile aromatique. Substitution nucléophile aromatique. Diagrammes d'énergie. Réactions acide-base et relation structure-réactivité.

P.4 PLAN DE LA MATIÈRE

Période	Contenu
Semaine 1 28 août au 1 ^{er} sept	Lundi 28 août : Début des activités pédagogiques Mercredi 30 et jeudi 31 août : Activités de la rentrée au Centre sportif Jeudi 31 août : Activités étudiantes (levée des cours de 8 h 30 à 22 h) Présentation du cours 1. Nomenclature
Semaine 2 4 au 8 septembre	Lundi 4 septembre : Fête du travail. Congé universitaire 1. Nomenclature... suite 2.1 Dessin 3D
Semaine 3 11 au 15 septembre	Vendredi 15 septembre : date limite de choix ou de modification des activités pédagogiques 2.1 Dessin 3D... suite 2.2 Conformations

Période	Contenu
Semaine 4 18 au 22 septembre	Jeudi 21 septembre : Date limite - retrait procédure placement du SSP pour trimestre d'hiver 2.3 Analyse conformationnelle
Semaine 5 25 au 29 septembre	2.4 Stéréochimie : isomères de structure, isomères géométriques, stéréoisomères
Semaine 6 2 au 6 octobre	Mardi 3 au samedi 14 octobre : Examens périodiques avec poursuite des cours 2.4 Stéréochimie : stéréoisomères, pureté optique et mutarotation 3. Diagramme d'énergie
Semaine 7 9 au 13 octobre	Lundi 9 octobre : Action de grâces. Congé universitaire Mardi 3 au samedi 14 octobre : Examens périodiques avec poursuite des cours 3. Diagramme d'énergie... suite
Semaine 8 16 au 20 octobre	RELÂCHE DES ACTIVITÉS PÉDAGOGIQUES Mardi 17 au vendredi 27 octobre : Entrevues de stage (aucune évaluation entre 8h30 et 17h00)
Semaine 9 23 au 27 octobre	Mardi 17 au vendredi 27 octobre : Entrevues de stage (aucune évaluation entre 8h30 et 17h00) 4. Caractéristiques des liaisons: types de liaisons, hybridation, orbitales atomiques et moléculaires, ordre de liaison, résonance et aromaticité
Semaine 10 30 oct. 3 novembre	5. Acidité, basicité et pKa
Semaine 11 6 au 10 novembre	Mercredi 8 novembre : Date limite de remise des résultats des évaluations partielles 6. Substitution nucléophile aromatique : généralité
Semaine 12 13 au 17 novembre	Mercredi 15 novembre : Date limite d'abandon des activités pédagogiques du trimestre 6. Substitution nucléophile aromatique
Semaine 13 20 au 24 novembre	7. Substitution électrophile aromatique : mécanismes, complexes, pouvoir de direction <i>o</i>, <i>m</i> et <i>p</i>
Semaine 14 27 nov. au 1 ^{er} déc.	7. Substitution électrophile aromatique : pouvoir de direction <i>o</i>, <i>m</i> et <i>p</i>, exemples de réactions
Semaine 15 4 au 8 décembre	8. Synthèse de composés aromatiques
Semaine 16 11 au 15 décembre	Lundi 11 décembre : Fin des cours et des travaux pratiques Mardi 12 au vendredi 22 décembre : Examens de fin de trimestre
Semaine 17 18 au 22 décembre	Mardi 12 au vendredi 22 décembre : Examens de fin de trimestre Vendredi 22 décembre : Fin des activités pédagogiques Lundi 8 janvier 2018 : Date limite pour produire les résultats du trimestre d'automne

⁽¹⁾La faculté fera l'horaire des examens périodiques. Les examens devront se tenir sur les plages de cours. Les grands groupes et les cours multiprogrammes ou multi-groupes pourront être mis à l'horaire des examens intras à une autre période que celle du cours, notamment le soir ou le samedi.

P.5 MÉTHODES PÉDAGOGIQUES

Cours magistraux. Utilisation de logiciel de représentation tridimensionnelle et de modèle moléculaire pour la visualisation 3D des molécules en classe. Présentation sur écran des tableaux et schémas des notes de cours, accompagnée d'explications au tableau. La présentation de la matière est entrecoupée de séances d'exercices individuelles ou en petit groupe en classe, avec rétroaction au tableau. Des exercices supplémentaires à faire à la maison seront révisés rapidement en classe surtout pour répondre aux questions. L'utilisation du modèle moléculaire est fortement encouragée.

P.6 ÉVALUATION

1. Moyens d'évaluation	a)	4 à 5 mini-tests
	b)	Examen intratrimestriel
	c)	Examen final cumulatif
2. Types d'évaluation	a)	Questions à développement et de connaissances
	b et c)	Questions à développement
3. Pondération	a)	10%
	b)	35 %
	c)	55 %
4. Moments prévus pour l'évaluation	a)	Le sujet et la date de chaque mini-test sera annoncé 1 semaine à l'avance, au courant de la session
	b et c)	Semaines prévues par le calendrier facultaire
5. Critères d'évaluation	a, b et c)	Connaissance, compréhension et utilisation des notions de chimie organique et mécanismes réactionnels

P.7 BIBLIOGRAPHIE

- Notes de cours
- Clayden, Greeves, Warren, *Chimie organique*, 2^e éd., Éd. De Boeck, Paris, 2013.

P.8 PLAGIAT

Un document dont le texte et la structure se rapporte à des textes intégraux tirés d'un livre, d'une publication scientifique ou même d'un site Internet, doit être référencé adéquatement. Lors de la correction de tout travail individuel ou de groupe une attention spéciale sera portée au plagiat, défini dans le Règlement des études comme « le fait, dans une activité pédagogique évaluée, de faire passer indûment pour siens des passages ou des idées tirés de l'œuvre d'autrui. ». Le cas échéant, le plagiat est un délit qui contrevient à l'article 8.1.2 du Règlement des études : « tout acte ou manœuvre visant à tromper quant au rendement scolaire ou quant à la réussite d'une exigence relative à une activité pédagogique. » À titre de sanction disciplinaire, les mesures suivantes peuvent être imposées : a) l'obligation de reprendre un travail, un examen ou une activité pédagogique et b) l'attribution de la note E ou de la note 0 pour un travail, un examen ou une activité évaluée. Tout travail suspecté de plagiat sera référé au Secrétaire de la Faculté des sciences.

CHAPITRE I : NOMENCLATURE

(Clayden, chapitre 2)

1.1 GROUPEMENTS FONCTIONNELS

Avec plus de cent éléments dans le tableau périodique, nombreux sont les arrangements possibles entre les atomes. En chimie organique, nous focalisons surtout sur le carbone, l'hydrogène, l'oxygène et l'azote. Quelques autres atomes sont aussi rencontrés, mais moins fréquemment, soient le bore, le silicium, le phosphore, le soufre et les halogènes (fluor, chlore, brome et iode). De par leur nature, des agencements particuliers entre ces éléments sont retrouvés dans la nature et reproduits en laboratoire ; on les appelle «groupements fonctionnels». Comme la chimie organique se concentre surtout sur la modification de ces groupements fonctionnels, il nous sera essentiel de bien les reconnaître.

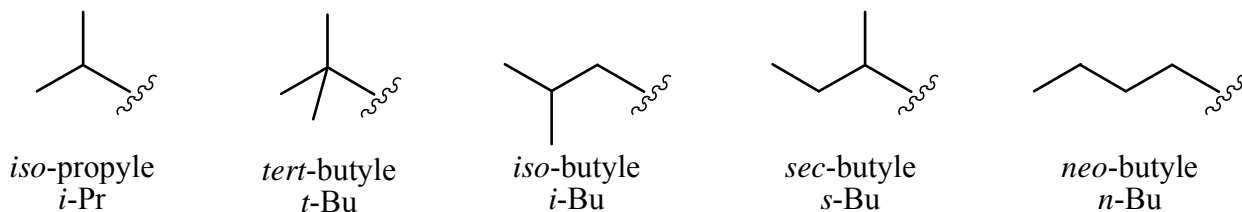
1.1.1 Noms des squelettes hydrocarbonés

Plusieurs fragments constitués seulement de carbones et d'hydrogènes ont des noms particuliers. Voici une liste des plus communs.

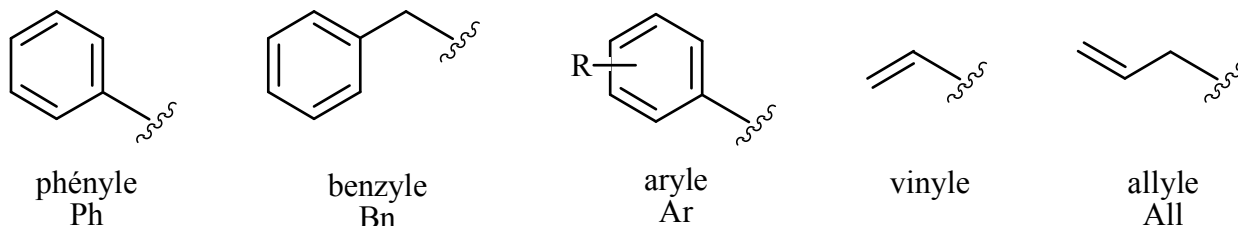
Nombre de carbones	Formule	Préfixe	Abréviation	Alcane (Préfixe+H)
1	CH ₃ -	Méthyl	Me	Méthane
2	CH ₃ CH ₂ -	Éthyl	Et	Éthane
3	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	Propyl	Pr	Propane
4	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Butyl	Bu	Butane
5	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Pentyl	---	Pentane
6	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Hexyl	---	Hexane
7	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Heptyl	---	Heptane
8	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Octyl	---	Octane
9	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH ₂ -	Nonyl	---	Nonane
10	CH ₃ (CH ₂) ₈ CH ₂ -	Décyl	---	Décane
11	CH ₃ (CH ₂) ₉ CH ₂ -	Undécyl	---	Undécane
12	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CH ₂ -	Dodécyl	---	Dodécane

La colonne alcane signifie une chaîne carbonée sans insaturation. Quand une insaturation est introduite dans le squelette, on changera la terminaison «ane» pour «ène» dans le cas d'un alcène (liaison C-C double) et «yne» dans le cas d'un alcyne (liaison C-C triple). La colonne préfixe signifie le nom à utiliser pour désigner la chaîne en question quand elle est considérée comme un substituant sur une chaîne principale différente. Pour les composés cycliques, on ajoutera simplement «cyclo» devant le nom. Ainsi, un cycle à 6 carbones saturés sera appelé «cyclohexane».

Certains isomères pour un même nombre de carbones sont possibles. Voici les plus communs :



Enfin, des fonctions alkyles un peu plus élaborées ont aussi des noms distinctifs :



Notez que dans chaque dessin de squelette, le chimiste se simplifie la vie en évitant d'écrire les atomes et même en ne notant pas les hydrogènes. Il faudra retenir qu'un carbone a toujours 4 liens au total, et donc ceux qu'on ne voit pas sur un dessin sont des hydrogènes.

1.1.2 Groupements fonctionnels et état d'oxydation

Maintenant, il ne nous reste qu'à ajouter des hétéroatomes aux squelettes hydrocarbonés pour obtenir de nouveaux groupements fonctionnels. Nous pouvons les classer par état d'oxydation du carbone. Nous les séparerons en carbones primaires, secondaires, tertiaires et quaternaires.

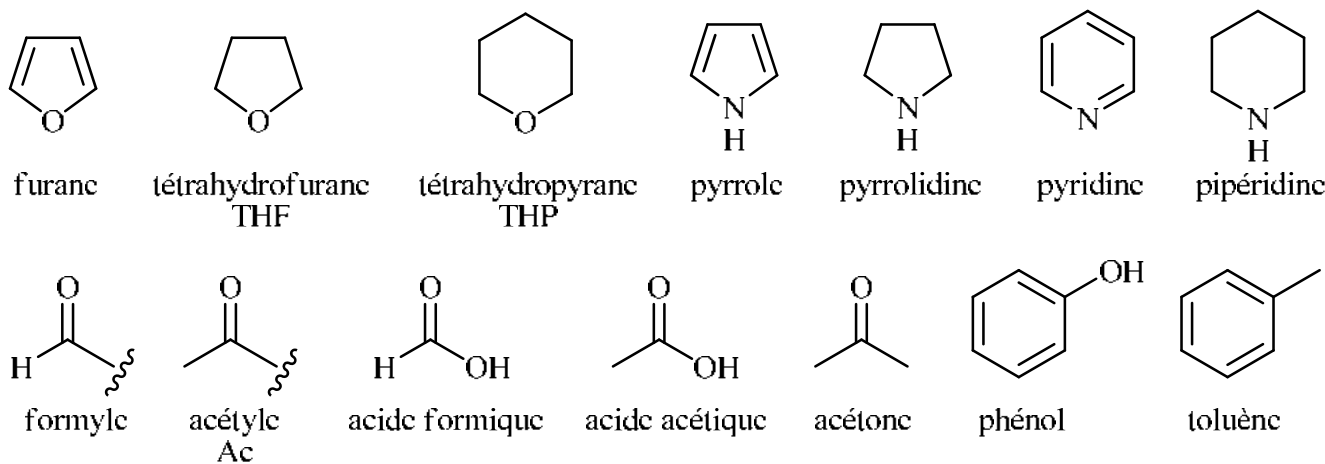
État d'oxyd.		Carbone primaire	Carbone secondaire	Carbone tertiaire	C quat.
-4	CH_4				
-3		RCH_3			
-2	$\text{CH}_3\text{OH}, \text{CH}_3\text{OR}$ $\text{CH}_3\text{X}, \text{CH}_3\text{NR}_2$		R_2CH_2		
-1		$\text{RCH}_2\text{OH}, \text{RCH}_2\text{OR}$ $\text{RCH}_2\text{X}, \text{RCH}_2\text{NR}_2$		R_3CH	
0	CH_2O		$\text{R}_2\text{CHOH}, \text{R}_2\text{CHOR}$ $\text{R}_2\text{CHX}, \text{R}_2\text{CHNR}_2$		R_4C
1		$\text{RCHO}, \text{RC(OR)}_2$ $\text{RCHX}_2, \text{RCH=NR}$		$\text{R}_3\text{COH}, \text{R}_3\text{COR}$ $\text{R}_3\text{CX}, \text{R}_3\text{CNR}_2$	
2	$\text{HCOOH}, \text{HCOOR}$ $\text{HCOX}, \text{HCONR}_2$		$\text{R}_2\text{CO}, \text{R}_2\text{C(OR)}_2$ R_2CX_2 $\text{R}_2\text{C=NR}, \text{R}_2\text{C=NNR}_2$		
3		$\text{RCOOH}, \text{RCOOR}$ $\text{RCOX}, \text{RCO NR}_2$			
4	$\text{R}_2\text{CO}_3, \text{CO}_2$ CX_4				

Détermination de l'état d'oxydation d'une carbone (applicable aussi aux atomes autres que le carbone):

- Un lien avec un atome – électronégatif que C, ou encore une charge – sur C, compte pour –1;
- Un lien avec un atome + électronégatif que C, ou encore une charge + sur C, compte pour +1;
- Un lien double ou triple CX compte pour 2 ou 3 fois C–X respectivement;
- Les liens C–C, C=C et C≡C comptent pour 0 (car C est lié à un atome de même électronégativité).

1.1.3 Autres groupements fonctionnels usuels

Certains groupements fonctionnels fréquemment rencontrés ont des noms particuliers. Voici les principaux :



1.2 NOMMER LES COMPOSÉS

Souvent, les molécules contiennent plusieurs groupements fonctionnels. Quand il faut nommer de telles molécules, on procède de la manière suivante :

- 1) On repère la plus longue chaîne carbonée contenant le groupement fonctionnel prioritaire (voir plus bas).
- 2) On numérote la chaîne carbonée en assignant le plus petit nombre possible au groupement fonctionnel prioritaire, et en utilisant la terminologie de la colonne suffixe correspondant à la fonction principale.
- 3) On nomme tous les autres groupements fonctionnels par ordre alphabétique, en utilisant leur préfixe. On assigne le numéro de la position sur la chaîne carbonée pour chaque groupement fonctionnel, y compris le principal quand celui-ci peut-être ailleurs que sur le carbone 1.

La chaîne portant le groupement fonctionnel principal sera terminée par le suffixe correspondant. Dans le tableau ci-dessous, il suffira de remplacer «alcan» ou «alk» par le préfixe de la chaîne carbonée principale. Les préfixes des principaux groupements fonctionnels et leur ordre de priorité sont aussi donnés.

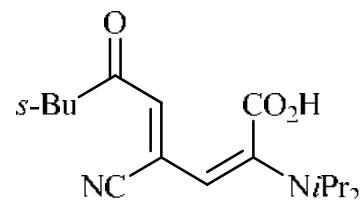
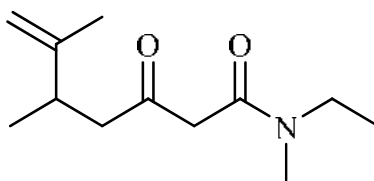
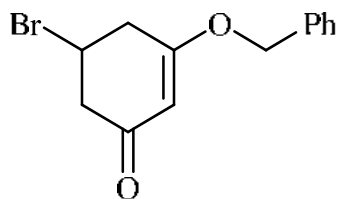
Ordre de priorité	Groupement fonctionnel	Suffixe	Préfixe
1	acide carboxylique	acide alcanoïque	---
2	ester	alcanoate d'alkyle	alkoxycarbonyle
3	chlorure d'acyle	chlorure d'alcanoyle	chlorocarbonyle
4	amide	alcanamide	amido
5	nitrile	alcanenitrile	cyano
6	aldéhyde	alcanal	oxo
7	cétone	alcanone	oxo
8	alcool	alcanol	hydroxy
9	amine	alcanamine	amino
10	éther	---	alkoxy
11	Halogène	---	fluoro, chloro, bromo, iodo
12	nitro	---	nitro

Quand un même groupement fonctionnel est retrouvé à plusieurs endroits sur la molécule, on utilise les préfixes bi, tri, tétra... suivi du nom du groupement fonctionnel. Dans les cas de groupements fonctionnels répétés qui ne sont pas prioritaires, on ne tient pas compte des préfixes bi, tri, tétra... pour l'ordre alphabétique, mais seulement de la première lettre du groupement lui-même.

Pour les alcènes et alcynes, on remplace «an» dans «a(n)» de la colonne suffixe par «èn» ou «yne» respectivement, précédé du numéro de leur position dans la chaîne carbonée. Si ce qui suit «èn» dans le nom est une voyelle autre que «e», on écrira plutôt «én». Les exemples suivants seront vus en classe.

Problèmes en classe : Clayden, chapitre 2, numéros 4, 6, 9, 10.

Exercices supplémentaires : nommer les composés suivants

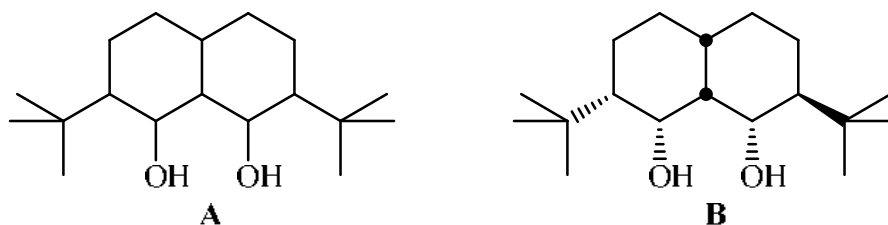


Exercices supplémentaires : Hornback, problèmes 5.1-5.6, 5.9-5.23, 5.24*, 5.25*, 5.27, 5.29*, 5.30*, 5.31*, 6.3*, 11.1, 11.7*, 11.8*, 11.11*, 11.12*, 11.14*, 11.15*, 11.19*, 11.20-11.23*.

CHAPITRE 2 : ISOMÉRIE ET CONFORMATION... EN 3D !

2.1 COMMENT DESSINER

La représentation tridimensionnelle des molécules a commencé à être populaire dans les années 30-40. Avant, seule la chimie des aromatiques (plats) était développée ; la perspective des molécules dans l'espace était plutôt inutile. C'est quand les chimistes ont commencé à dégrader des produits naturels plus complexes afin d'en déterminer les structures qu'ils ont remarqué des réactivités différentes pour des mêmes fonctions. Par exemple, même si les deux fonctions alcool du diol **A** semblent avoir le même environnement stérique, un seul peut être alkylé très sélectivement. Pour comprendre, il faut connaître la stéréochimie à chacun des carbones chiraux (non symétriques), tel que dans le composé **B** par exemple. Les notions de carbones chiraux et de symétrie (stéréochimie) seront détaillées plus loin.

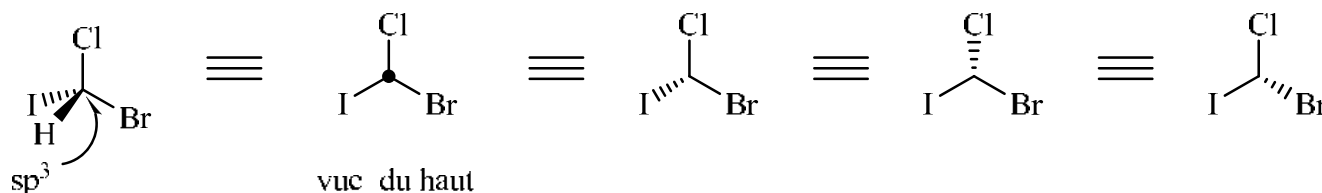


De nos jours, la représentation tridimensionnelle des molécules est extrêmement importante pour comprendre et prédire les réactivités, les sites d'attaque, les face d'attaque, etc. pour la majorité des réactions organiques. Le dessin en trois dimensions doit être le plus près possible de la réalité et l'utilisation de modèles moléculaires est essentiel pour bien apprendre à schématiser sur papier une molécule dans l'espace, et vice versa. Il faut garder à l'esprit que le dessin 3D vous suivra tout au long de vos études en chimie et même après, que ce soit pour bien comprendre la littérature, pour exprimer clairement vos arguments dans un examen, ou pour bien saisir les subtilités des réactions. Voyons maintenant certains trucs pour mieux maîtriser le dessin en 3D.

2.1.1 Respecter les angles de liaison

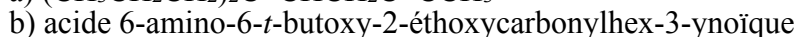
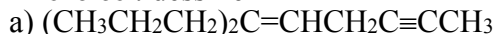
Pour les carbones, les angles sont les suivants : sp^3 : 109° sp^2 : 120° sp : 180°

Cependant, dans un dessin, on dessinera les angles à 120° pour les carbones sp^3 . L'explication vient de la représentation bidimensionnelle du carbone sp^3 tétraédrique :



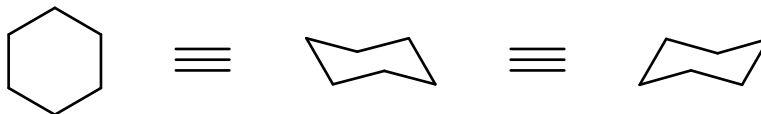
La même règle s'applique aussi à l'oxygène et à l'azote. Cependant, ces deux derniers ont des paires d'électrons libres que nous ne dessinons généralement pas.

Exercice : dessiner

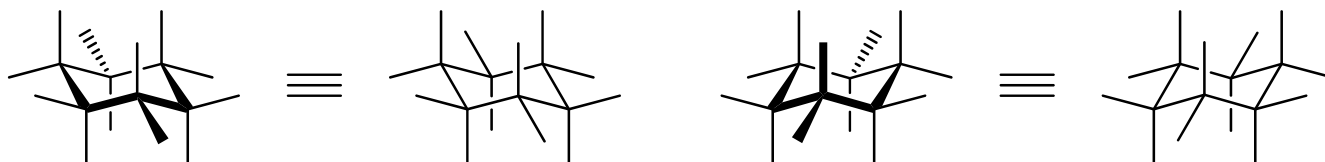


2.1.2 Respecter les liens parallèles

Dans le cyclohexane, si on respecte les angles de 120° pour chaque carbone sp^3 , on aura un dessin bidimensionnel où certains liens seront parallèles. La même logique s'applique aussi à la représentation tridimensionnelle.

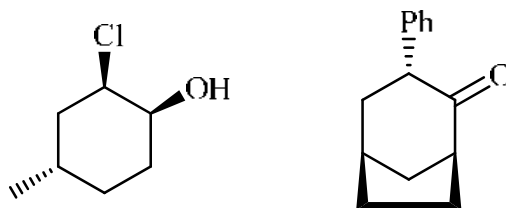


Il ne reste donc qu'à placer les substituants sur les «chaises». Encore une fois, il faut garder le parallélisme! Six positions seront appelées axiales et les six autres, équatoriales.



Pour passer d'une représentation bidimensionnelle à tridimensionnelle, il est bon de numéroter les carbones d'abord dans les deux représentations. Il suffit ensuite de respecter l'orientation des substituants (vers le haut ou vers le bas) sur les carbones correspondants.

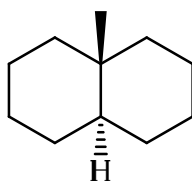
Exercice : dessiner les molécules suivantes (utilisez votre modèle moléculaire!).



Pour les composés bicycliques, c'est exactement la même chose. Cependant, on peut s'apercevoir que ce ne sont pas toutes les représentations tridimensionnelles qui nous permettront de voir la perspective pour tous les cycles. Il faut alors effectuer des rotations et redessiner. La façon la plus simple est de :

- 1- numéroter les carbones
- 2- dessiner un premier cycle
- 3- dessiner les positions axiales et équatoriales
- 4- compléter le deuxième cycle par des liens parallèles

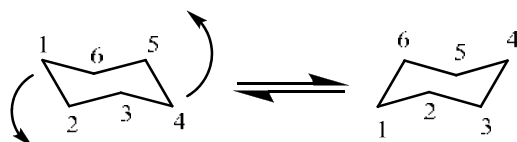
Exercice en classe : effectuer des rotations de 120° autour d'un axe perpendiculaire à la feuille, et dessiner chaque structure sous ses deux perspectives possibles.



2.2 CONFORMATIONS

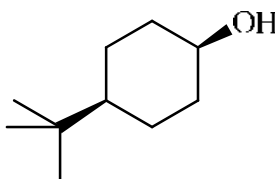
(Clayden, chapitre 18, 447-466)

Jusqu'à présent, nous avons dessiné des chaises sans nous préoccuper de leur «flexibilité». En fait, nous nommerons une représentation tridimensionnelle d'une chaise «conformation». Pour une même molécule de cyclohexane, deux conformations chaises existent habituellement. Ces conformations sont la plupart du temps en équilibre rapide, c'est-à-dire que la molécule peut passer d'une chaise à une autre. Ceci implique que les substituants axiaux deviennent équatoriaux, et vice versa. Pour mieux visualiser le changement de conformation d'une chaise, il est plus simple de ne pas bouger les liens 2-3 et 5-6 d'une molécule à l'autre.

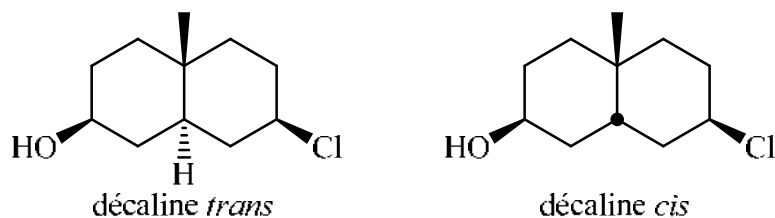


Problèmes en classe : Clayden, chapitre 18, numéros 2, 3, 10.

Exercice en classe : effectuer le changement de conformation et les changements de perspective pour le composé suivant. Remarquer qu'un changement de conformation suivi d'un changement de perspective revient à «tasser» tous les substituants d'un carbone sur le cycle, en respectant leur orientation relative.



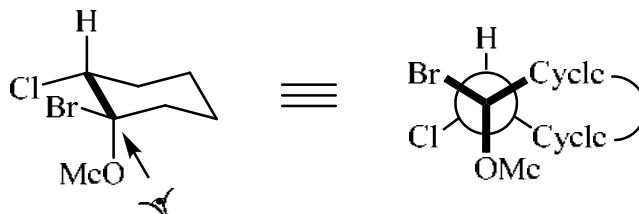
Certains facteurs, surtout stériques, favorisent un conformère plutôt qu'un autre pour la même molécule. Les conformères sont donc deux espèces différentes en équilibre souvent rapide. Pour certains composés par contre, le changement de conformation est très lent, voire impossible. C'est le cas pour les systèmes polycycliques. Par exemple, les décalines *trans* ne peuvent pas changer de conformation, contrairement aux décalines *cis*.



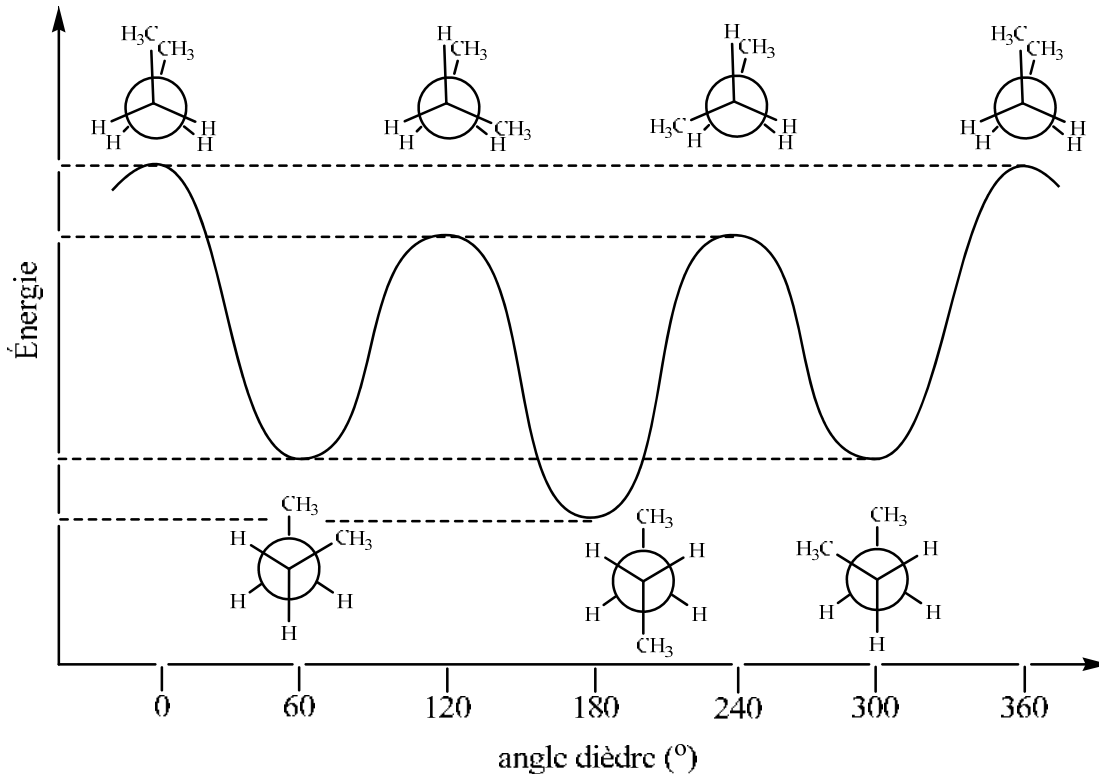
Exercice en classe : dessiner les décalines *trans* et *cis*. Pour la décaline *cis*, effectuer des rotations de 120° , avec les deux perspectives à chaque fois.

Exercices supplémentaires.

Une autre manière de visualiser en trois dimensions est l'utilisation des projections de **Newman** au travers d'un lien en particulier :



Les projections de Newman sont aussi utilisées pour les molécules acycliques. Ceci implique donc des rotations possibles autour du lien C-C. On peut tracer une courbe de l'énergie en fonction de l'angle de rotation. Chaque point de la courbe représente un rotamère différent. On accorde surtout de l'importance aux rotamères «limites», soient ceux situés sur les crêtes et dans les creux, car on peut plus facilement imaginer les rotamères intermédiaires. Dans toutes les courbes d'énergie, on fera appel au même principe : c'est une représentation de structures, auxquelles sont associées des énergies précises, qui varient selon une variable (le temps, l'avancement d'une réaction, ou, comme ici, l'angle de rotation). Voici un exemple de courbe d'énergie en fonction de l'angle dièdre pour le butane.

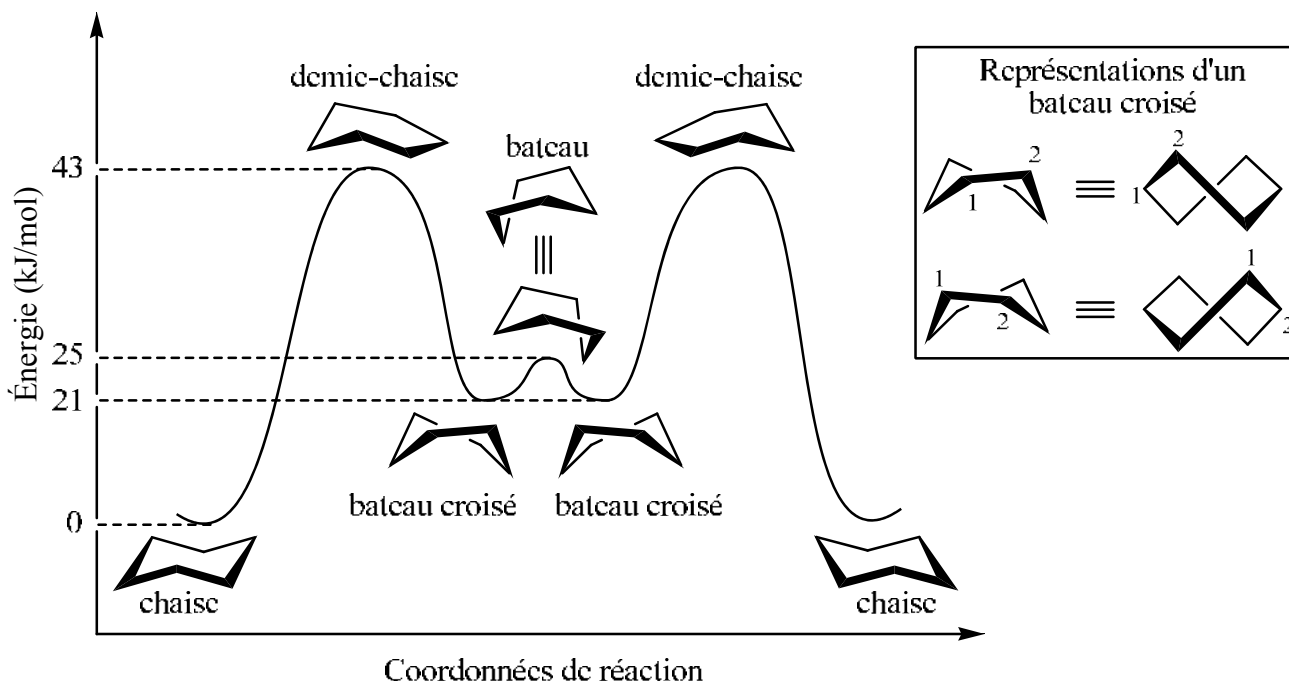


2.3 ANALYSE CONFORMATIONNELLE

Sachant maintenant comment se représenter une structure dans l'espace, et en utilisant les notions d'énergies associées aux structures avec les rotamères du butane, nous pouvons maintenant attaquer des changements de conformations de cycles. Nous verrons le plus commun, le cyclohexane, puis son homologue contenant une insaturation, le cyclohexène.

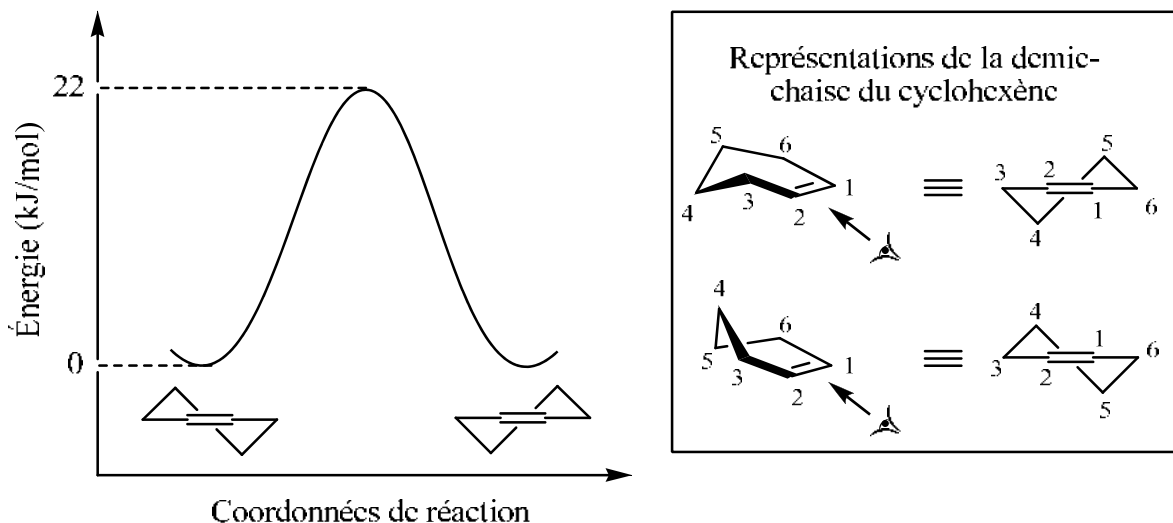
2.3.1 Analyse conformationnelle du cyclohexane

Le cyclohexane est une molécule «flexible». Sa conformation la plus stable est la chaise, dans laquelle tous les carbones ont des angles d'environ 109° entre les substituants, et dans laquelle les interactions stériques sont au minimum possible. Mais nous avons aussi vu que les chaises pouvaient inverser de conformations. Statistiquement, il est plus probable de «bouger», par rapport au reste de la molécule, un carbone à la fois que deux. C'est ce qui se passe en pratique. Mais quand on déforme progressivement une structure, il en coûte toujours de l'énergie. Pour le cyclohexane, on passera par quatre types de conformations : chaise, demie-chaise, bateau croisé et bateau. Tous ces intermédiaires sont impliqués dans une simple inversion de chaise. En voici le diagramme d'énergie associé.



2.3.2 Analyse conformationnelle du cyclohexène

Le cyclohexène, à cause de la double liaison, a deux carbones planaires (sp^2) et donc une conformation stable plus aplatie. La barrière d'énergie pour l'inversion de configuration du cyclohexène est de 22 kJ/mol, soit environ la moitié de celle pour passer d'une chaise à l'autre pour le cyclohexane, et est illustrée dans le diagramme d'énergie suivant.



Exercice : dessiner un diagramme d'énergie qualitatif pour le 6-méthylcyclohex-2-én-1-one.

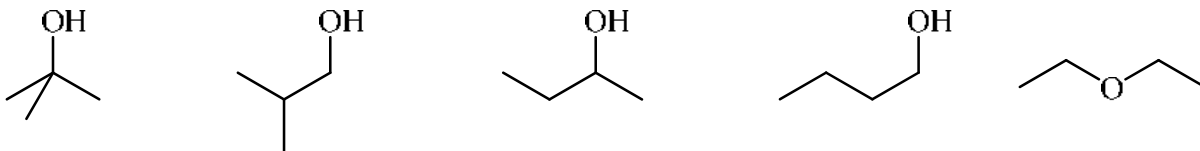
2.4 STÉRÉOCHIMIE

(Clayden, chapitre 16, pp.381-399)

Avant de commencer à parler de stéréochimie, revoyons certains concepts d'**isomérisation**.

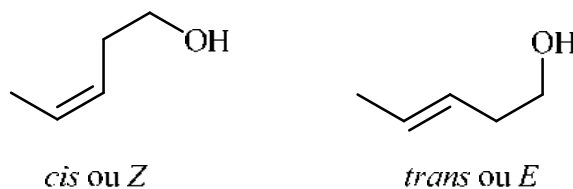
2.4.1 Isomères de structure

Molécules ayant les mêmes atomes (même formule brute) mais avec un squelette différent et des connectivités différentes.

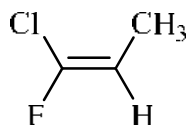


2.4.2 Isomères géométriques

Molécules ayant la même formule brute, les mêmes groupements fonctionnels et les mêmes connexions entre les groupements fonctionnels, mais de géométrie différentes. Les isomères géométriques sont habituellement une sous-classe des stéréoisomères. On utilise alors les appellations **cis**, correspondant à **Z** (zusammen : ensemble) et **trans**, correspondant à **E** (entgegen : opposé).

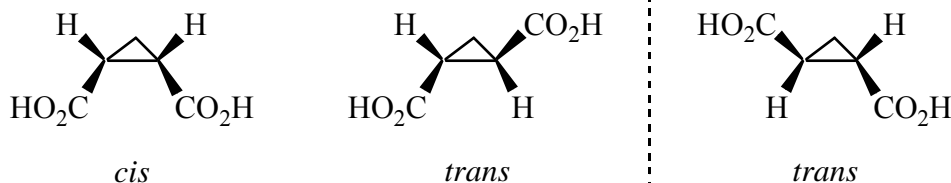


Pour déterminer la géométrie d'un alcène, on doit se fier à l'ordre de priorité des substituants, tel que vu dans la section nomenclature. Pour des substituants appartenant à une même classe (e.g. halogènes), on se fie au numéro atomique.



$F < Cl, H < CH_3$, donc *cis*

On utilise aussi les appellations *cis* (*Z*) et *trans* (*E*) pour les composés cycliques, afin de préciser si les substituants sont du même côté du cycle ou non.



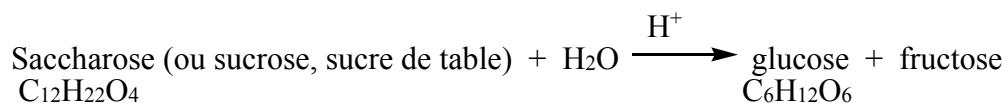
Cependant, en utilisant seulement les appellations *cis* et *trans*, nous ne pouvons pas faire de distinction entre les deux isomères *trans* dessinés qui sont en fait des molécules différentes. On doit donc faire appel à un autre concept : la **stéréoisomérisation** ou **stéréochimie**.

2.4.3 Stéréoisomères - Détermination de la structure du glucose

Pour mieux assimiler tous les concepts de stéréochimie, nous allons définir ces concepts au fur et à mesure que nous en aurons besoin pour comprendre l'élucidation de la structure du glucose telle qu'effectuée par Emil Fischer en 1891 (*Chem. Ber.* **1891**, 24, 1836 et 2683).

Plusieurs outils de mesure et de dégradation chimique étaient déjà connus à l'époque. Voici les éléments d'information avec lesquels débiter.

2.4.3.1 Formule brute



La **formule brute**, déterminée par microanalyse (combustion) nous indique une **insaturation**. En fait, pour une molécule saturée (alcane), le nombre de protons est défini comme suit :

$$\# \text{ de protons} = 2n+2 \text{ (où } n \text{ est le nombre de carbones)}$$

Par exemple, pour le propane (C_3H_8), il n'y a aucune insaturation. La même règle s'applique pour les molécules contenant des oxygènes, puis qu'il n'y a aucune différence dans le rapport proton – carbone pour C-H et C-OH. Cependant, on doit modifier la formule au besoin; elle sera de $2n+m+2$ pour les amines (où m est le nombre d'azotes) puisque on ajoute un H par N quand on passe de C-H à C-NH₂, et de $2n-x+2$ pour les composés halogénés (où x est le nombre d'halogènes) puisqu'on perd un H en le remplaçant par un halogène (C-H par rapport à C-F). Ainsi, on peut modifier la formule au besoin, et combiner les n, m, x, \dots quand plusieurs hétéroatomes sont présents dans la formule brute.

Dans le cas qui nous intéresse, le glucose a une formule brute de $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$, on s'attendrait donc à :

$$2n+2 = 2 \times 6 + 2 = 14 \text{ protons}$$

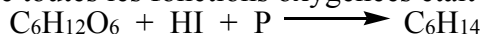
Or, la formule brute n'indique que 12 protons. Il y a donc **une insaturation** (2H en moins par insaturation). Ce qu'on appelle une insaturation peut être une liaison double ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$ au lieu de

CH₃-CH₃, CH₂=O au lieu de CH₃-OH) ou un cycle. À deux insaturations, il peut s'agir de deux liaisons doubles, d'une liaison double et un cycle, ou d'une liaison triple.

Exercice en classe : a) Combien d'insaturations dans C₆H₆? Proposer une structure cyclique.
b) Combien d'insaturations dans C₅HCl₂NO₄. Proposer une structure sachant que les chlores sont géminaux (sur le même carbone) et que la structure comporte une énedione.

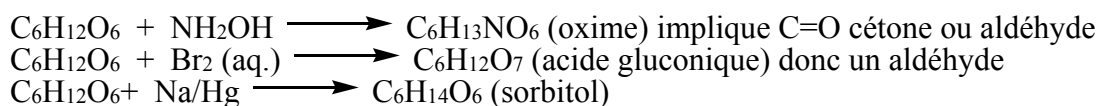
2.4.3.2 Squelette et groupements fonctionnels

Une méthode connue pour réduire toutes les fonctions oxygénées était la suivante :

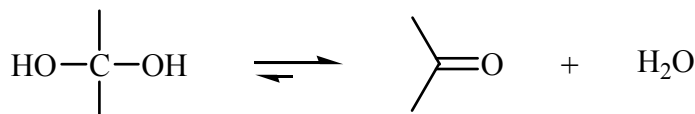


D'après la formule brute obtenue (C₆H₁₄ = *n*-hexane), le composé obtenu ne contient aucune insaturation, signifiant que le produit de départ était linéaire (acyclique).

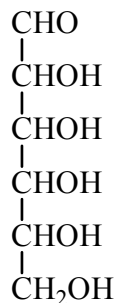
D'autres réactions ont permis de déterminer les groupements fonctionnels présents sur la molécule :



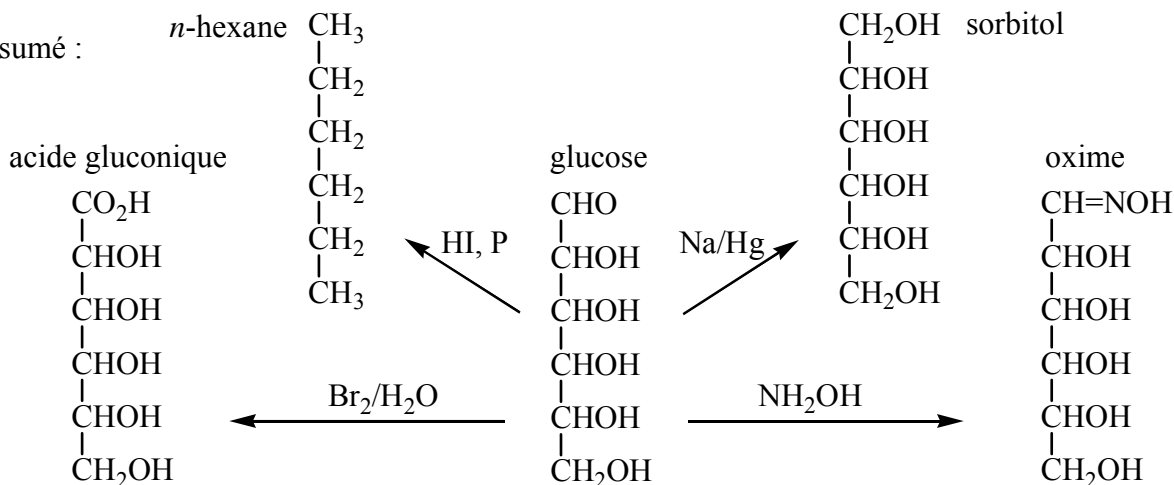
Enfin, il faut aussi savoir qu'on ne peut pas placer deux groupements hydroxyles sur un même carbone généralement :



La structure du glucose est donc :

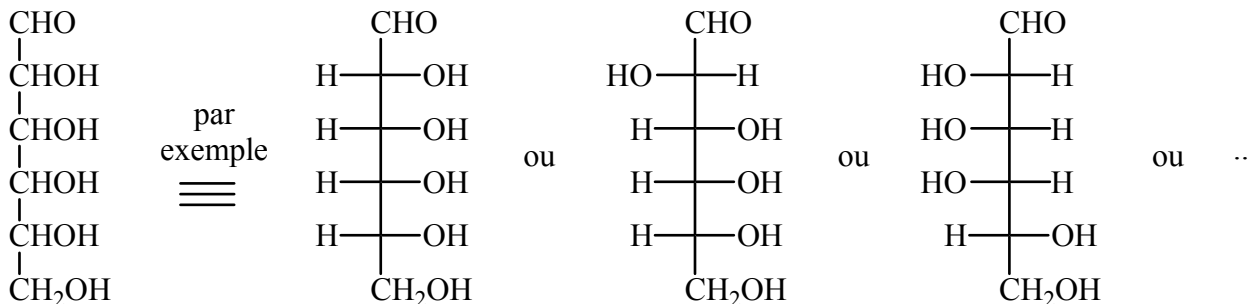


En résumé :

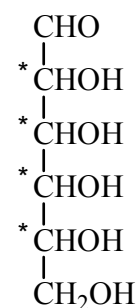


2.4.3.3 Chiralité, asymétrie, diastéréoisomères et énantiomères.

Avec cette représentation, on connaît une partie seulement de la structure du glucose. En effet, si on s'amuse à construire des modèles moléculaires de cette structure, on réalise que l'on peut générer plusieurs stéréoisomères.



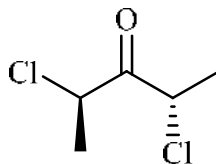
Ceci est dû au fait que la molécule contient des **carbones asymétriques**, soit portant quatre groupements différents et donc ne comportant pas de plan de symétrie. On désigne souvent les carbones asymétriques, ou centres chiraux, par un astérisque (*) sur le dessin.



Un objet (ou une molécule) est symétrique si on peut passer un plan au centre de cet objet et que les deux côtés du plan deviennent la réflexion l'un de l'autre (image-miroir l'une de l'autre). Exemples : tasse, livre, 4-méthylcyclohexanol, anhydride maléique, acide fumarique (ou acide *E*-but-2-ène-1,4-dioïque).

Les molécules ne possédant pas de plan de symétrie, soient différentes structures ayant les mêmes groupements fonctionnels et les mêmes connexions mais différant seulement par la configuration de leurs carbones asymétriques, sont appelées **stéréoisomères**. Il y a deux types de stéréoisomères : les énantiomères et les diastéréoisomères.

Les **énantiomères** sont des molécules **chirales** (sans plan de symétrie) qui sont des images-miroir non-superposables l'une de l'autre. Par exemple : main gauche et main droite, les cyclopropanes *trans* de la page 10. Si tous les carbones asymétriques sont inversés d'une molécule à l'autre, on dira de ces molécules qu'elles sont énantiomères. Cependant, ce n'est pas parce qu'une molécule possède des carbones asymétrique qu'elle est forcément chirale, comme le démontre l'exemple suivant. On dira alors que cette molécule est *méso*.



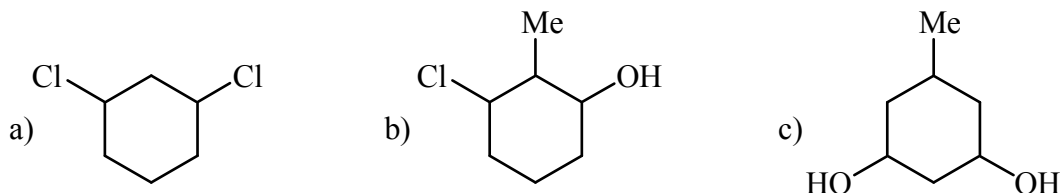
Quand deux molécules ont au moins un carbone asymétrique différent mais pas tous, on les appellera **diastéréoisomères**. Dans le cas précis où un seul carbone asymétrique est différent, on précisera que ces diastéréoisomères sont des **épimères**. Les épimères sont une sous-classe de diastéréoisomères (tous les épimères sont diastéréoisomères, mais tous les diastéréoisomères ne sont pas épimères).

Pour déterminer le nombre de stéréoisomères (énantiomères et/ou diastéréoisomères) possibles, on compte le nombre de carbones asymétriques et on applique la formule suivante :

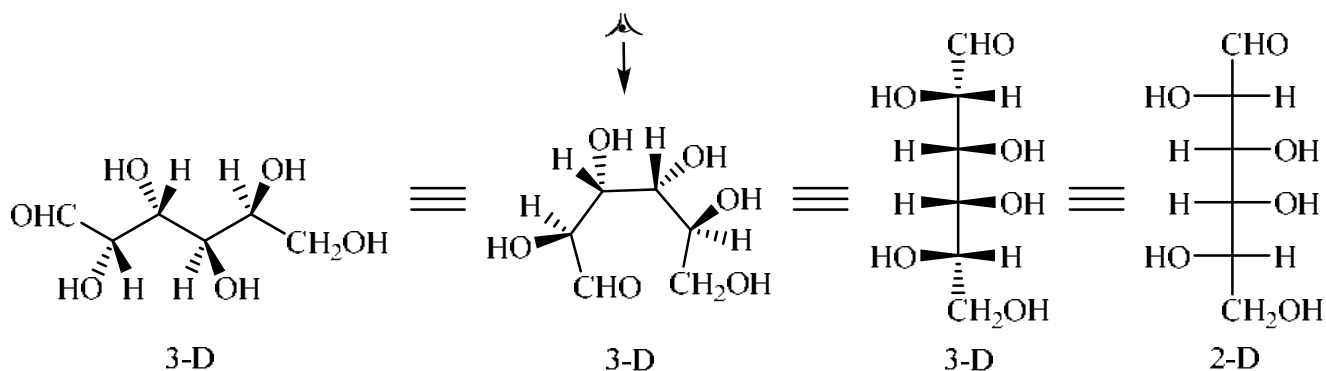
destéréoisomères possibles = 2^n où n est le nombre de carbones asymétriques

Dans le cas du glucose, $n = 4$, donc il y a 16 stéréoisomères possibles (mais une seule bonne réponse... laquelle?).

Exercice : dessiner tous les stéréoisomères possibles de chacune des molécules suivantes. Identifier les énantiomères, les diastéréoisomères (et les épimères) et les isomères méso.



Afin de simplifier les représentations des stéréoisomères pour les sucres, Fischer a établi une façon de les dessiner qu'on appelle **projection de Fischer**. Cette projection revient à dessiner une structure linéaire à plat sur la feuille. La chaîne principale de la molécule (épine dorsale) est la ligne centrale et les groupements fonctionnels pointent vers nous (dos rond, vu de dos). Le carbone terminal ayant le plus haut degré d'oxydation est placé en haut, et le carbone terminal ayant le plus bas degré d'oxydation est placé en bas.



Une particularité intéressante des molécules chirales est qu'elles dévient généralement la lumière polarisée, ce qui n'est pas le cas pour les molécules achirales (symétriques). Cette mesure physique, en degré (+ ou -), ne permet pas de déterminer le nombre de carbones asymétriques dans la molécule. Elle ne donne donc aucune information sur la structure de la molécule, sauf pour dire que la molécule est chirale (ne possède pas de plan de symétrie).

Schéma d'un polarimètre en classe (Clayden p.388)

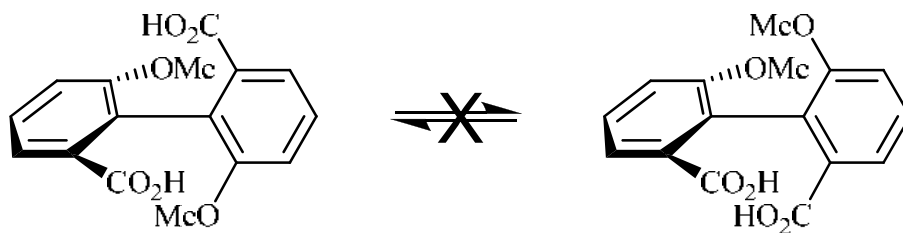
2.4.3.4 Asymétrie moléculaire

D'autres types de molécules peuvent être chirales (optiquement actives) mais sans comporter de carbone asymétrique. Voici quelques exemples.

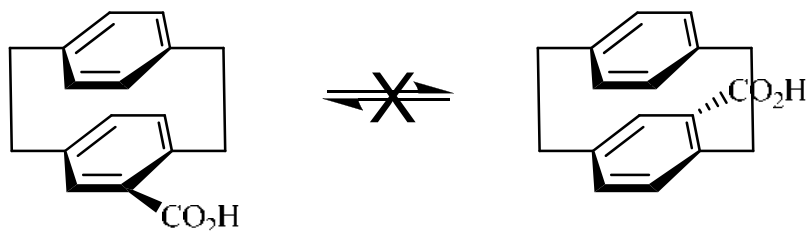
2.4.3.4.a Isomères atropes

Les isomères atropes sont des rotamères qui ont une barrière élevée d'interconversion. Il est possible de les séparer.

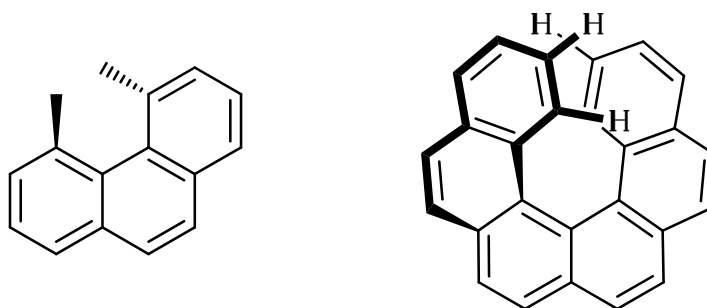
biphényles



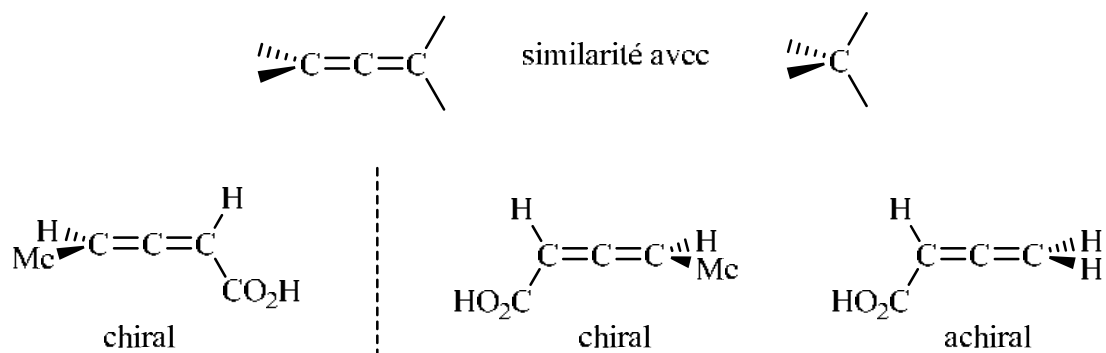
cyclophanes



2.4.3.4.b Asymétrie due à l'encombrement stérique



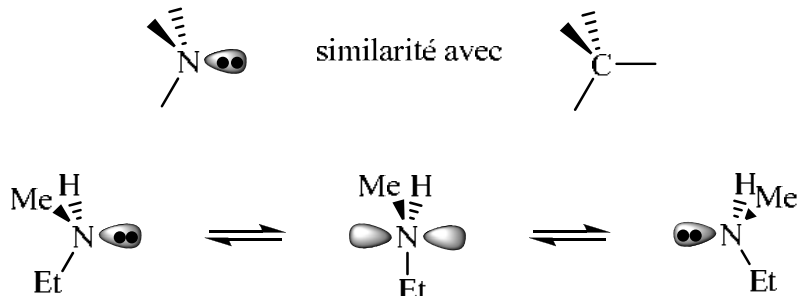
2.4.3.4.c Allènes



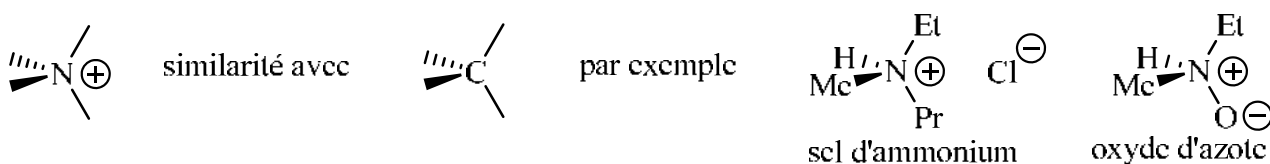
2.4.3.4.d Atomes chiraux autres que le carbone

Azote

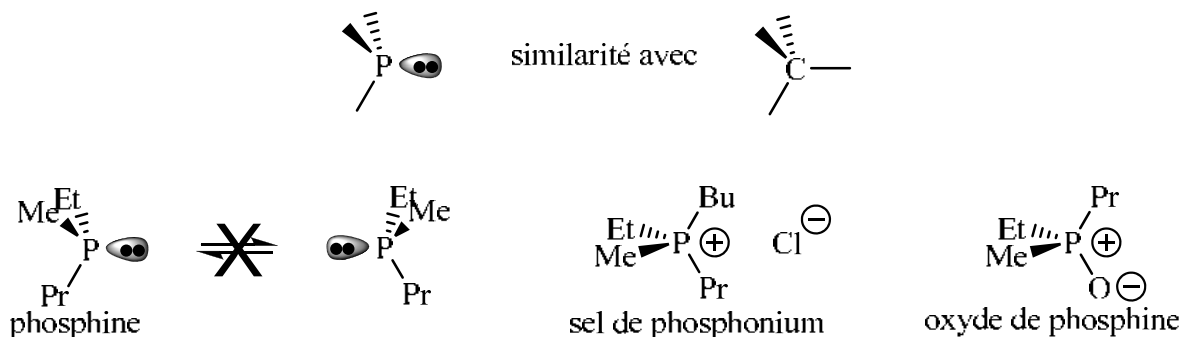
L'azote est aussi tétraédrique, comme le carbone, mais comporte une paire d'électrons libres. Si l'azote porte trois groupements différents, il devrait être chiral. Dans les faits, l'inversion «parapluie» est si rapide qu'on observe l'équivalent d'un mélange racémique.



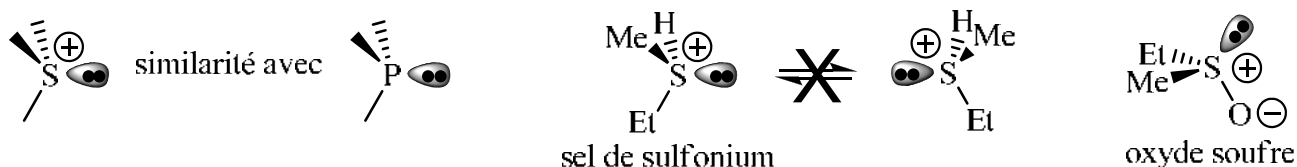
Cependant, quand cette paire d'électrons est remplacée par un quatrième substituant (tel que dans un sel d'ammonium ou un oxyde d'azote), il n'y a plus de paire d'électrons libres sur l'azote pour inverser sa configuration. Ces azotes quaternaires sont maintenant chiraux et de configuration fixe.

Phosphore

Même si le phosphore est sous l'azote dans le tableau périodique, possédant donc une paire d'électrons libres comme l'azote, il s'inverse beaucoup plus difficilement, si bien que les phosphines peuvent être chirales. De plus, comme pour l'azote, il est possible de préparer des sels de phosphonium ou des oxydes de phosphine chiraux.

Soufre

Le soufre est normalement disubstitué, donc achiral. Mais il est possible de préparer des sels de sulfonium ou des sulfoxydes chiraux, qui se comparent aux phosphines.

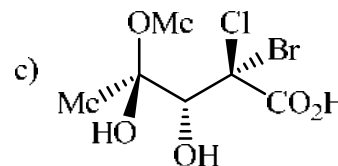
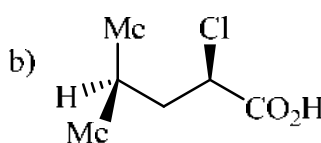
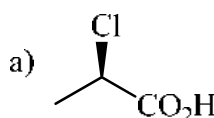


2.4.3.5 Configuration relative et absolue.

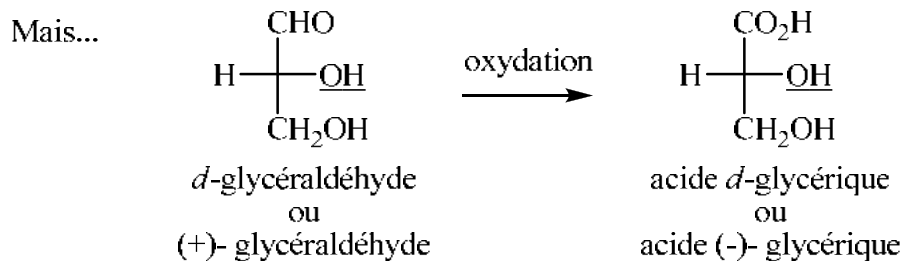
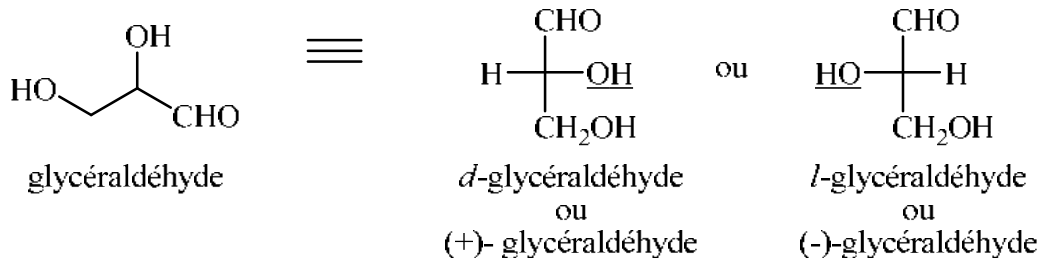
Pour différencier des énantiomères, on peut donc faire appel au signe de déviation de la lumière (+ ou -). Mais comme cette information est une propriété physique, elle ne renseigne pas sur la structure. Pour définir la stéréochimie exacte d'un centre chiral, soit son arrangement spatial précis, nous aurons donc recours à une nomenclature bien simple, soit **R** ou **S**, qu'on appelle **configuration absolue**. La configuration absolue d'une molécule inconnue est déterminée par spectroscopie des rayons-X, ce qui revient à prendre une «photo» de la molécule.

Pour un carbone chiral en particulier, il suffit de déterminer l'ordre de priorité des groupements qui le substituent (par leur numéro atomique), le plus gros ayant le chiffre 1. Si on ne peut pas discriminer entre deux atomes de même numéro atomique, on regarde les atomes adjacents. Une fois cela fait, on s'imagine tenir un bouquet de fleurs avec le plus petit groupement (tige) dans notre main et les trois autres (fleurs) pointant vers nous (pour les sentir, bien sûr!). On regarde dans quel sens compter de 1 à 3; dans le sens des aiguilles d'une montre, (vers la droite), on dira **R** (pour **rectus**; «right»), dans le sens inverse, on dira **S** (pour **sinister**). On recommence pour chaque carbone chiral. La désignation **R** ou **S** devra apparaître devant le nom de la molécule.

Exercice en classe : nommer, en incluant la désignation de chaque centre chiral, les molécules suivantes.



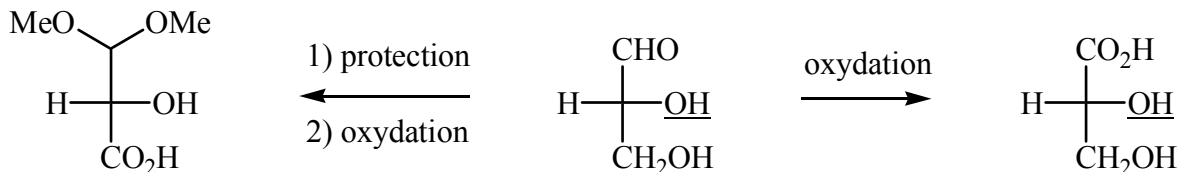
L'angle de rotation de la lumière peut aussi servir à déterminer la «pureté optique» d'un composé (détaillé à la section 2.4.4.1). Pour le cas du glucose, la lumière polarisée dévie la lumière de façon positive.



Enfin, les énantiomères dans la chimie des sucres ont hérité d'une nomenclature particulière établie par Fischer en 1891, soit **d** ou **l**. Pour être en mesure d'assigner **d** ou **l** à un énantiomère, il faut d'abord dessiner le sucre en projection de Fischer. Si l'hydroxyle sur le carbone adjacent au CH₂OH est à droite, on appellera cet énantiomère **d** (dextrogyre), et s'il est à gauche, on l'appellera **l** (lévogyre). Certains appliquent cette nomenclature aux acides animés aussi.

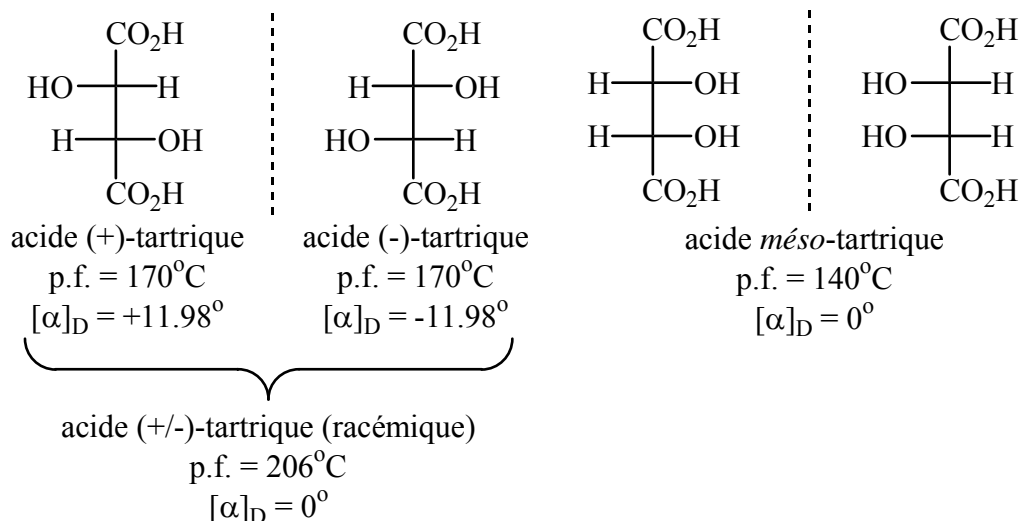
Ce dernier exemple démontre qu'il n'y a pas de relation entre la configuration absolue d'une molécule et le signe de la rotation de la lumière.

Exercice en classe : Donner les noms IUPAC des composés ci-dessous.



Autre exemple de l'absence de corrélation entre la structure et la rotation optique : Clayden p.390

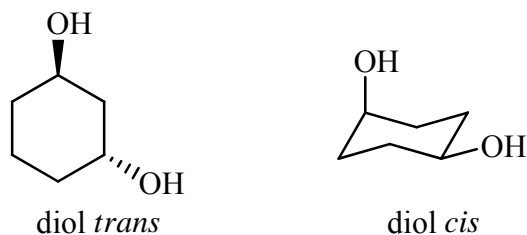
Si une molécule chirale fait dévier la lumière polarisée de $+55^\circ$, son énantiomère la fera dévier de -55° , toutes les autres propriétés physiques des deux énantiomères étant identiques. Par contre, si l'on mélange une **quantité égale** de (+)-glycéraldéhyde et de (-)-glycéraldéhyde, on obtient un **mélange racémique**. Le pouvoir rotatoire de chacun des énantiomères s'en retrouve donc annulé, et le mélange aura un angle de rotation de la lumière polarisée qui sera nul. On appellera ce mélange (*dl*)-glycéraldéhyde ou (\pm)-glycéraldéhyde. La mesure de l'angle de rotation de la lumière polarisée est donc une indication de la «**pureté optique**» d'un mélange d'énantiomères quand l'angle de rotation d'un énantiomère pur est connu. L'angle de rotation ($[\alpha]$) est mesuré en faisant passer la raie D émise par une lampe au sodium à une température donnée et pour une concentration d'échantillon donnée).



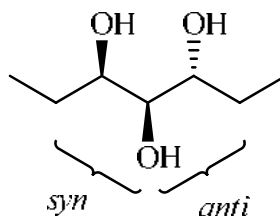
Problème : peut-on utiliser l'appellation *d* et *l* pour l'acide tartrique?

Quand une molécule contient plus d'un centre asymétrique, nous avons vu que les stéréoisomères possibles peuvent être des diastéréoisomères. Ces derniers ont des propriétés physiques distinctes. Sans nécessairement connaître la configuration absolue de chaque carbone asymétrique, il est possible de déterminer la **configuration relative** des centres chiraux. Ceci implique que si l'on parle de configuration relative sans connaître la configuration absolue, on ne sait pas de quel énantiomère il s'agit. Cette configuration relative permet de repérer l'arrangement spatial de plusieurs groupements les uns par rapport aux autres.

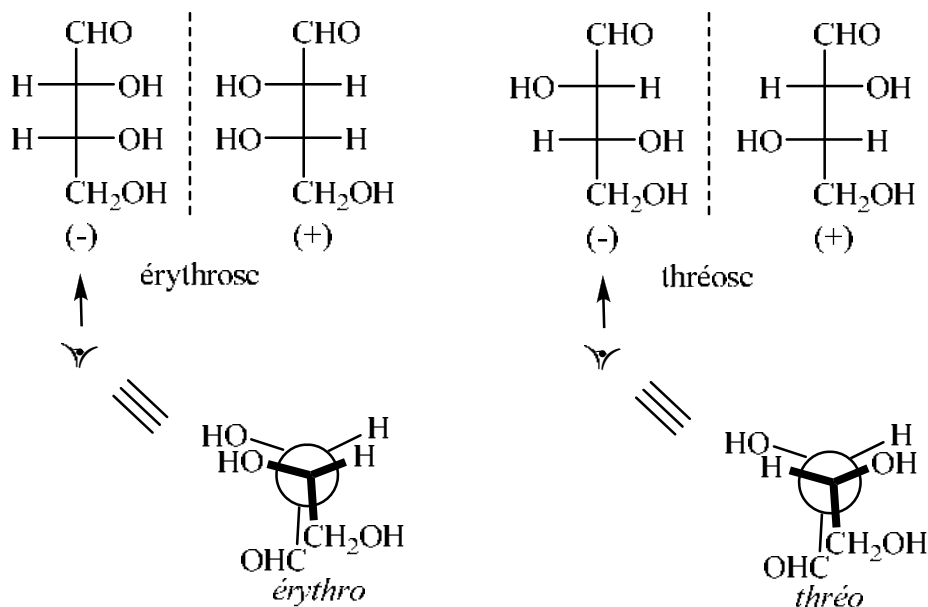
Encore une fois, il existe différents moyens de désigner la configuration relative de différents diastéréoisomères. Le plus simple est quand il s'agit de cycles : on dira alors *cis* ou *trans*, soit si les groupements sont du même côté du cycle ou de côtés opposés respectivement.



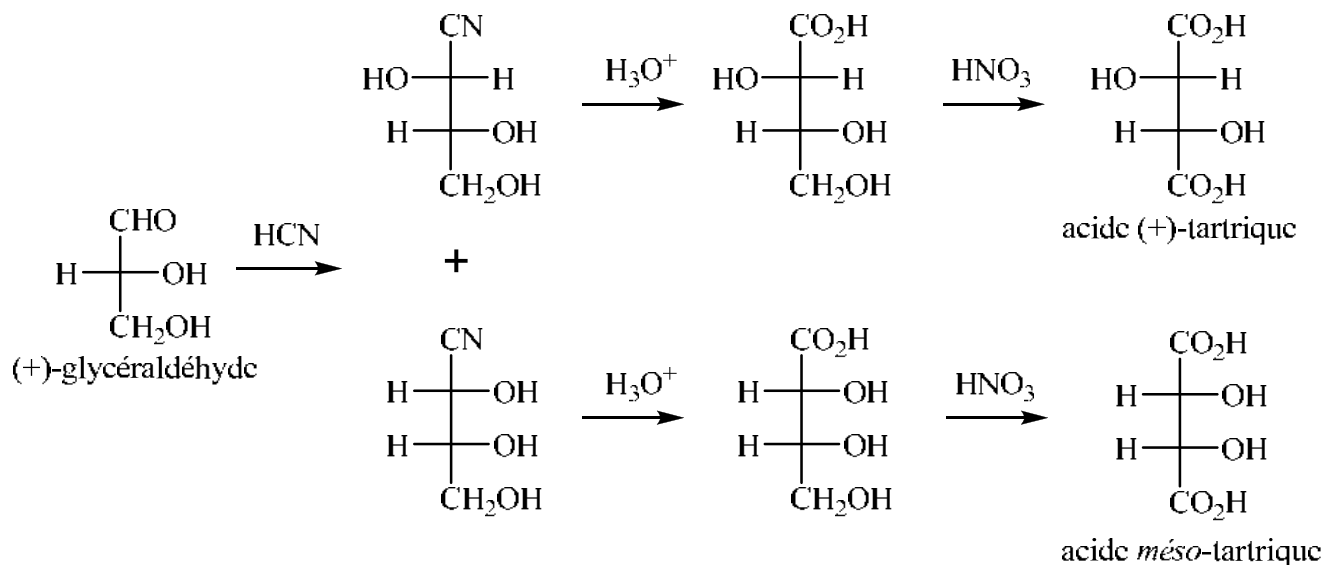
Pour une molécule linéaire, on parlera plutôt de *syn* (du même côté) et d'*anti* (côtés opposés) quand la molécule est dessinée sous sa forme étalée ou zig-zag.



On peut aussi utiliser les projections de Newman et placer les groupements dans une conformation éclipsée. Si tous les groupements semblables se recouvent, on dira que la configuration relative est *érythro* (ensemble), et dans le cas contraire, on dira *thréo* (opposés).



Pour déterminer la configuration relative d'un composé, on peut utiliser la spectroscopie RMN, mais pour en connaître la configuration absolue, on a souvent recours aux rayons-X. Cependant, il est possible de faire des corrélations entre des structures par manipulations chimiques des groupements fonctionnels, et ainsi de déduire la configuration absolue de molécules plus complexes. Par exemple, si on connaît la configuration absolue du glycéraldéhyde, on peut déduire celle de l'acide tartrique en ajoutant un carbone à l'aide d'acide cyanhydrique (HCN) suivi d'une hydrolyse du nitrile en acide, puis de l'oxydation de l'alcool en acide. Les produits finaux ont donc pu être comparés à l'acide (+)-tartrique et à l'acide *méso*-tartrique déjà connus.



En classe : pourquoi deux produits sont formés lors de l'addition de HCN sur le glycéraldéhyde?

En résumé :

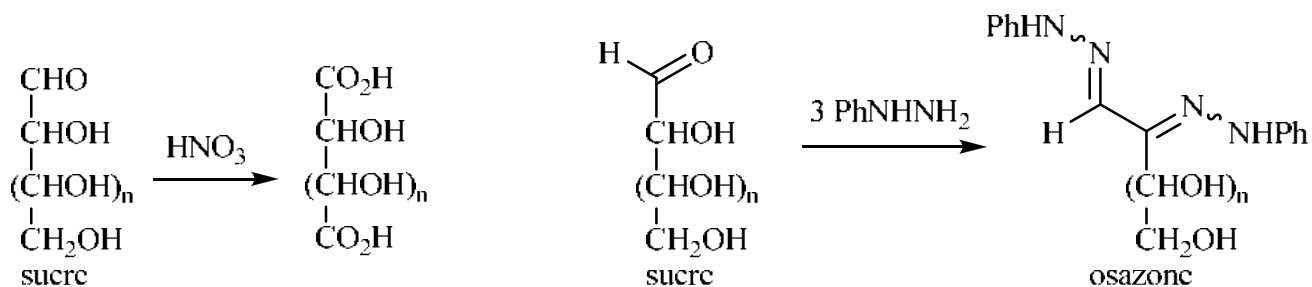
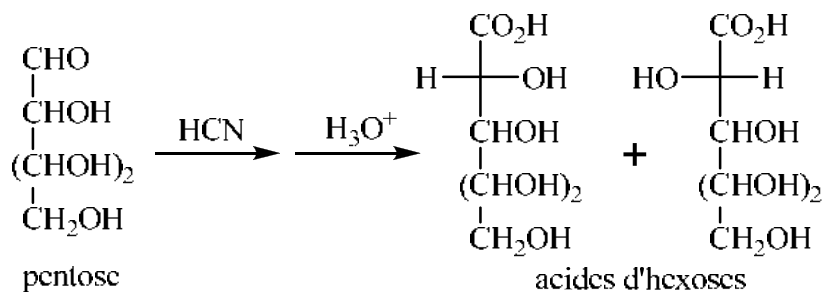
- Les isomères peuvent être regroupés en deux catégories : les isomères de structure (différentes connectivités) ou les stéréoisomères (mêmes connectivités, mais différents dans leur arrangement spatial).
- Les stéréoisomères sont divisés en deux sous-classes : les énantiomères et les diastéréoisomères.
- Les énantiomères sont des images-miroir non superposables et sont désignés par +/-, *d/l* ou *R/S*.
- Les diastéréoisomères sont des stéréoisomères comportant de 1 à $n-1$ centres chiraux différents (n = nombre total de carbones asymétriques). Dans le cas précis où un seul C^* diffère, on appelle ces diastéréoisomères des épimères. Les isomères géométriques sont aussi appelés diastéréoisomères et sont différenciés par *cis/trans* ou *Z/E*.
- La configuration absolue renseigne sur l'arrangement spatial exact d'un centre chiral (*R* ou *S*).
- La configuration relative ne permet pas de déterminer si les centres chiraux sont *R* ou *S*, mais renseigne plutôt sur la position ou l'orientation des groupements les uns par rapport aux autres. On précise la configuration relative entre deux substituants en utilisant *cis/trans*, *syn/anti* ou *thréo/érythro*.

Exercices : Clayden, chapitre 16, numéros 1,4 et 6.

2.4.3.6 Détermination de la structure du glucose

Maintenant que nous savons comment différencier énantiomère et diastéréoisomère, et que nous comprenons l'activité optique (molécule chirale versus *méso*), nous avons pratiquement tous les outils pour compléter l'élucidation de la structure du glucose. Nous aurons besoin des quatre réactions utilisées par Fischer lui-même.

- (1) L'addition de HCN, suivie de
- (2) l'hydrolyse de nitrile en acide. Cette réaction offre l'avantage d'homologuer d'un carbone et de générer un carbone asymétrique sous ses deux stéréoisomères possibles.
- (3) L'oxydation d'alcool primaire et d'aldéhyde en acide avec l'acide nitrique.
- (4) La réaction de formation d'osazone. Cette réaction offre l'avantage de détruire un centre asymétrique sur le sucre.



Il faut ajouter que Fischer s'est servi aussi de quatre sucres (dont seules les formules brutes et les propriétés optiques étaient connues, pas leurs structures). Ces sucres sont le glucose (évidemment!), le mannose, le gulose (tous ayant la formule brute $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) et l'arabinose ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_5$). Ils sont tous optiquement actifs.

N.B. Les sucres comportant 6 carbones sont appelés hexoses, ceux comportant 5 carbones, pentoses.

2.4.3.6.a Détermination de la configuration relative du glucose au carbone 2

En traitant séparément le glucose et le mannose (diastéréoisomères, tous deux optiquement actifs) avec la phénylhydrazine, le même produit (osazone) est obtenu.

Une deuxième preuve a été établie en oxydant séparément le mannose et le glucose à l'acide nitrique : les deux diacides sont optiquement actifs.

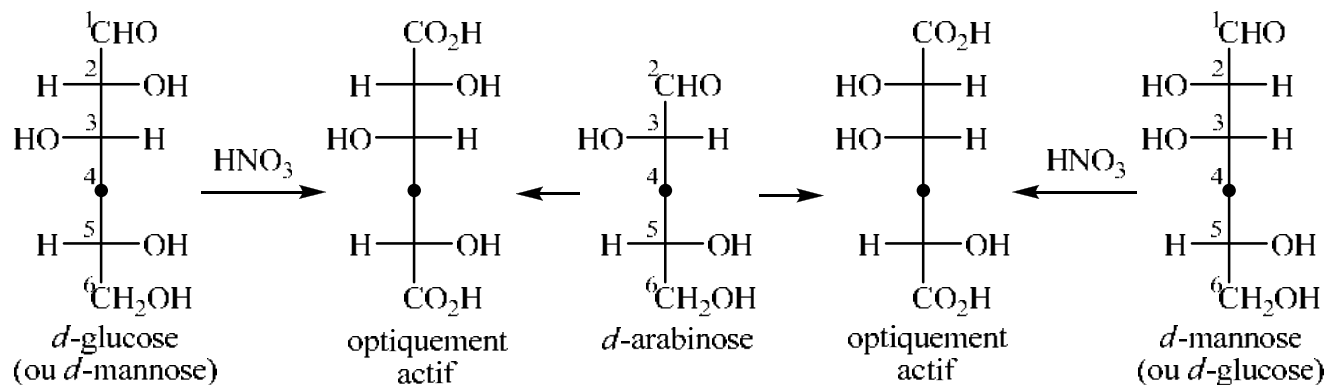
Finalement, les mêmes diacides ont été synthétisés par homologation de l'arabinose ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_5$) avec HCN suivie d'une hydrolyse acide et d'une oxydation à l'acide nitrique.

Conclusion : seule la configuration au carbone 2 diffère entre le mannose et le glucose. Les configurations aux carbones 3, 4 et 5 sont identiques pour le glucose, le mannose et l'arabinose.

2.4.3.6.b Détermination de la configuration relative du glucose au carbone 3

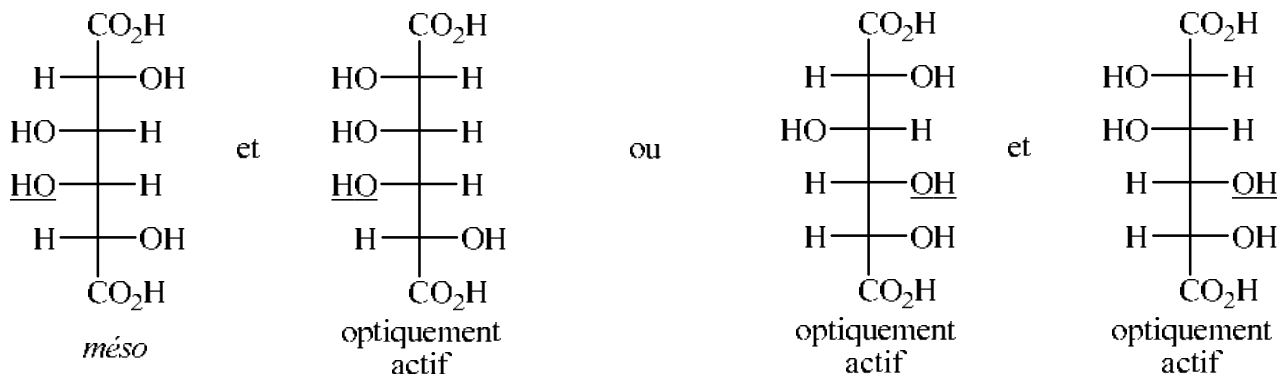
Fischer, en 1891, pensait qu'il était impossible de déterminer la configuration absolue des carbones d'une molécule (rayons-X pas encore connus). Sachant que le produit d'oxydation de l'arabinose à l'acide nitrique est optiquement actif, et en fixant arbitrairement une stéréochimie absolue au carbone 5, il est possible de déterminer la stéréochimie relative entre C5 et C3.

On peut alors ajouter cette information dans le tableau suivant.



2.4.3.6.c Détermination de la configuration relative du glucose au carbone 4

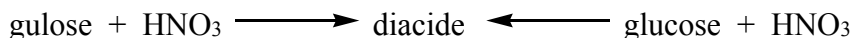
Par un raisonnement semblable, on peut déduire la stéréochimie relative du carbone 4, sachant que les diacides provenant de l'oxydation du mannose et du glucose sont tous deux optiquement actifs. Les possibilités sont les suivantes.



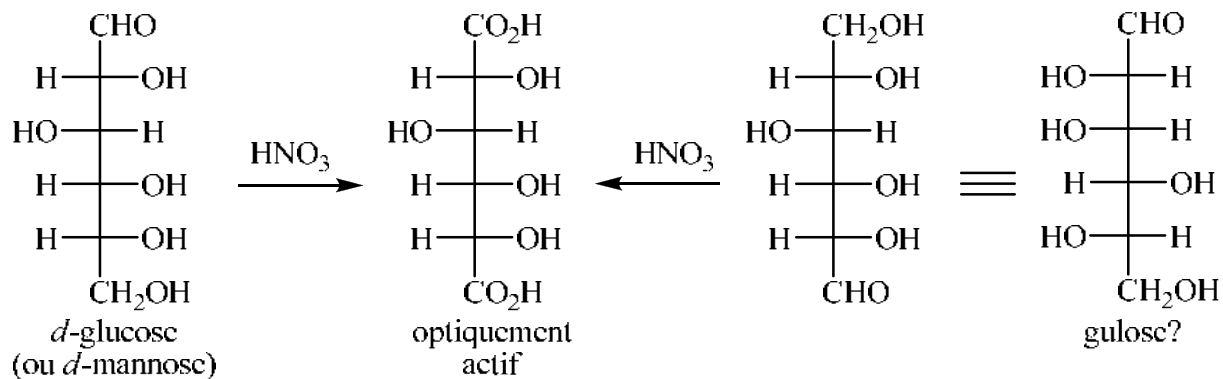
Conclusion : le OH en C4 est forcément à droite. Le tableau est maintenant complet, mais il reste encore à différencier le glucose du mannose...

2.4.3.6.d Différenciation entre le glucose et le mannose

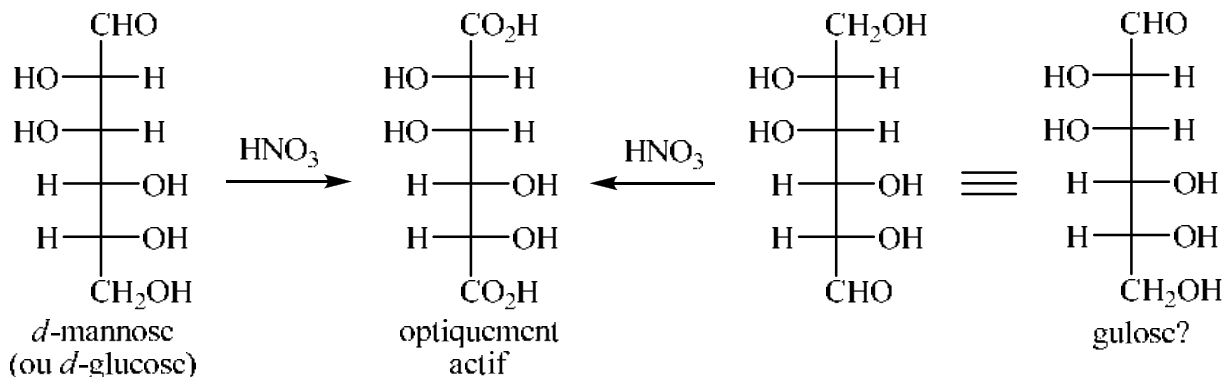
Pour être capable d'assigner correctement les structures du glucose et du mannose, Fischer a fait appel à un quatrième sucre, le gulose.



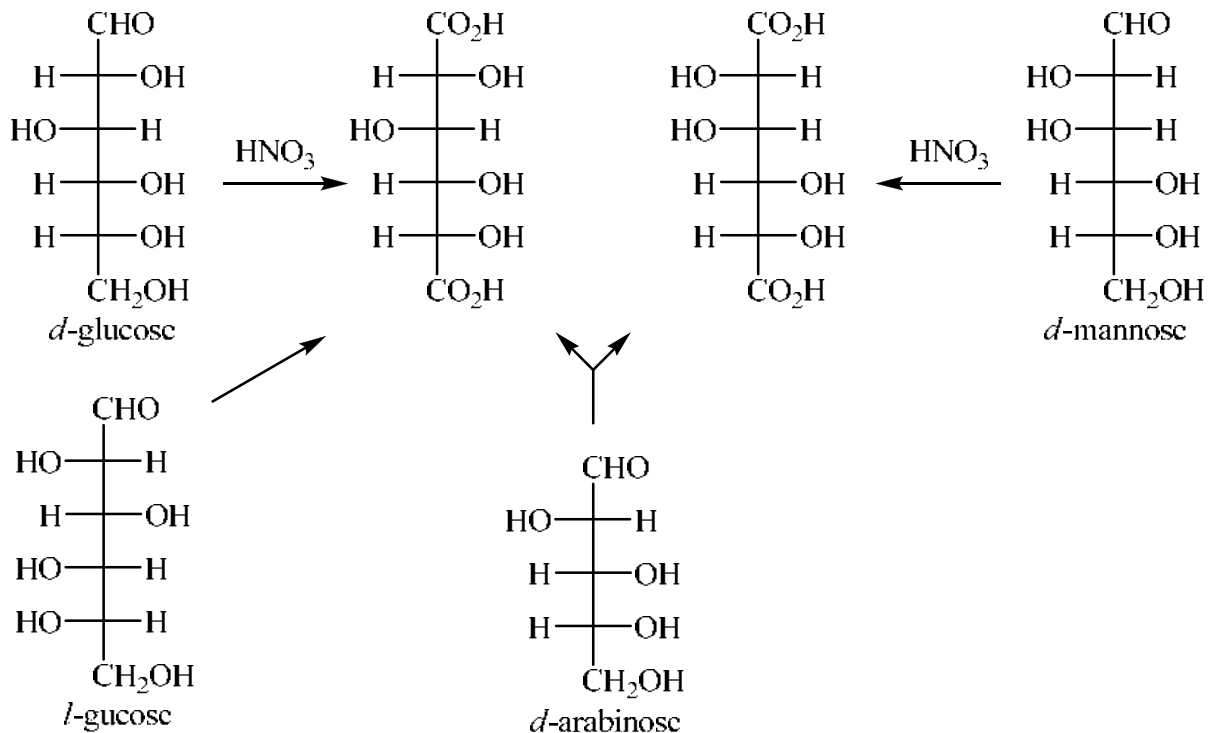
Il y a un seul moyen de résoudre cette équation. En fait, il faut se rappeler qu'aucun centre asymétrique n'est détruit au cours de cette réaction. Alors, si les stéréochimies du glucose et du gulose sont identiques aux carbones 2, 3, 4 et 5, mais que les sucres sont différents, il faut que les fonctions aldéhyde et alcool terminales soient inversées.



ou encore...

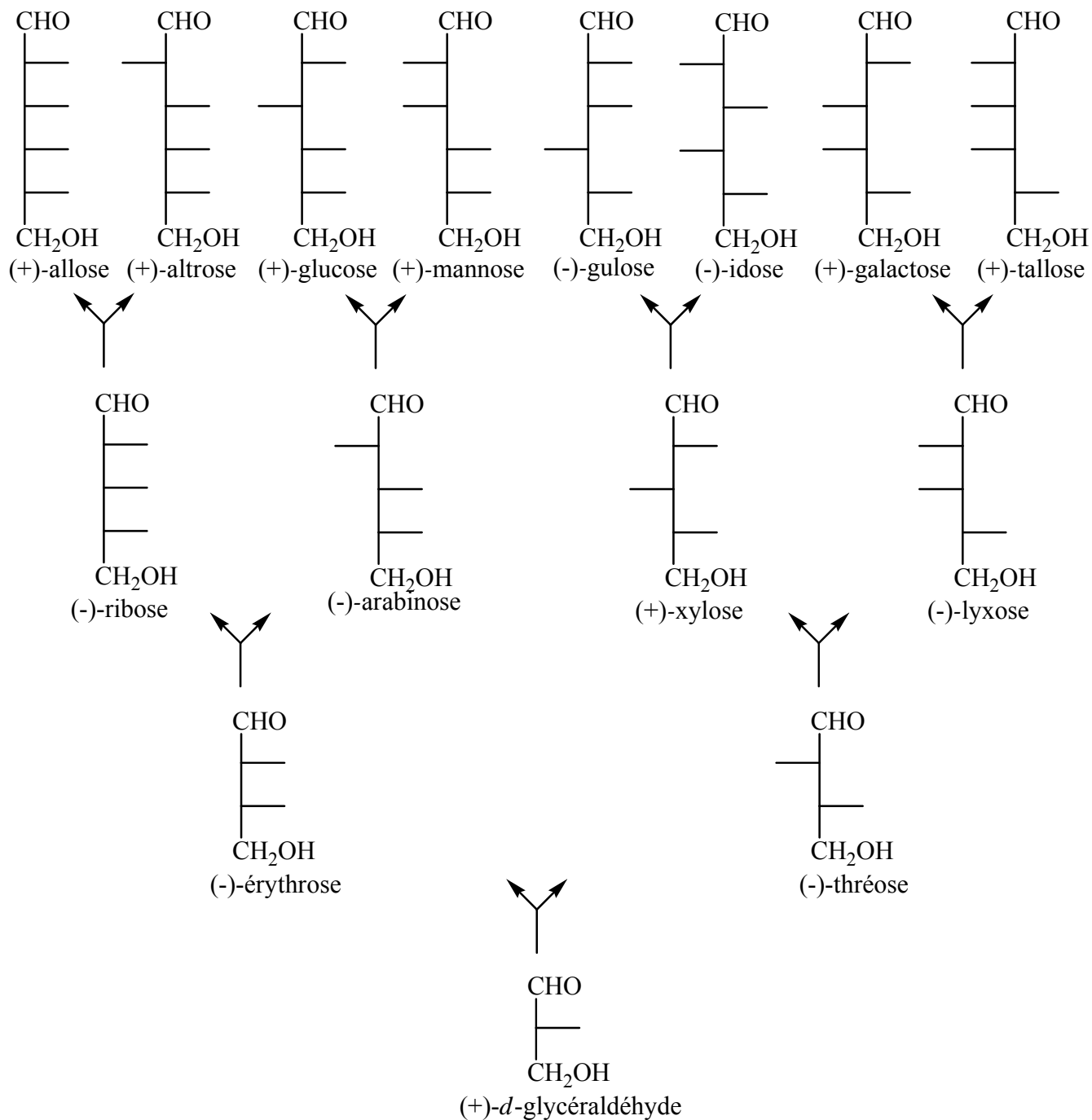


Dans la deuxième option, le gulose et l'autre sucre de départ sont identiques, alors que le glucose et le gulose sont différents. Les configurations relatives du glucose, du mannose, de l'arabinose et du gulose sont donc :



2.4.3.6.e Détermination de la configuration absolue du glucose

Toujours en utilisant les mêmes réactions chimiques et le même genre de raisonnement, et en fixant le (+)-glycéraldéhyde à une configuration absolue *d*, le tableau de la page suivante a été bâti. Il est à noter que tous les sucres sont de configuration absolue *d*, car ils proviennent tous de la *d*-glycéraldéhyde, mais leur signe de déviation de la lumière peut être positif ou négatif. Ce signe est indépendant de la configuration absolue car c'est une constante physique de la molécule et est déterminé expérimentalement.



2.4.4 Pureté optique et mutarotation

2.4.4.1 Pureté optique

La rotation de la lumière, étant une mesure physique, peut nous renseigner sur la pureté optique d'un produit. Nous savons déjà qu'un mélange racémique (mélange 1 : 1 de deux énantiomères) a une déviation nulle de la lumière. Mais qu'arrive-t-il si on mélange les énantiomères dans un rapport 2 : 1? En fait, il ne s'agit que d'une simple règle de trois.

Exemple : si un énantiomère pur (+)-A fait dévier la lumière de $+108^\circ$, quelle sera l'angle de rotation pour un mélange (+)-A/(-)-A de 2 : 1?

$$\frac{(2 \times +108^\circ) + (1 \times -108^\circ)}{(2 + 1)} = +36^\circ$$

L'unité de mesure de pureté optique ou de pureté énantiomérique la plus commune est le pourcentage d'**excès énantiomérique**. On le calcule comme suit :

$$\% \text{ e.e.} = \frac{(\text{quantité de l'énantiomère majoritaire} - \text{quantité de l'énantiomère minoritaire})}{(\text{quantité de l'énantiomère majoritaire} + \text{quantité de l'énantiomère minoritaire})} \times 100\%$$

En utilisant encore le même exemple, le rapport 2 : 1 peut faire référence à un nombre de mole ou à une masse. Mais comme les énantiomères ont la même masse moléculaire, et comme les unités se simplifient, on peut utiliser directement le rapport. L'excès énantiomérique serait donc de :

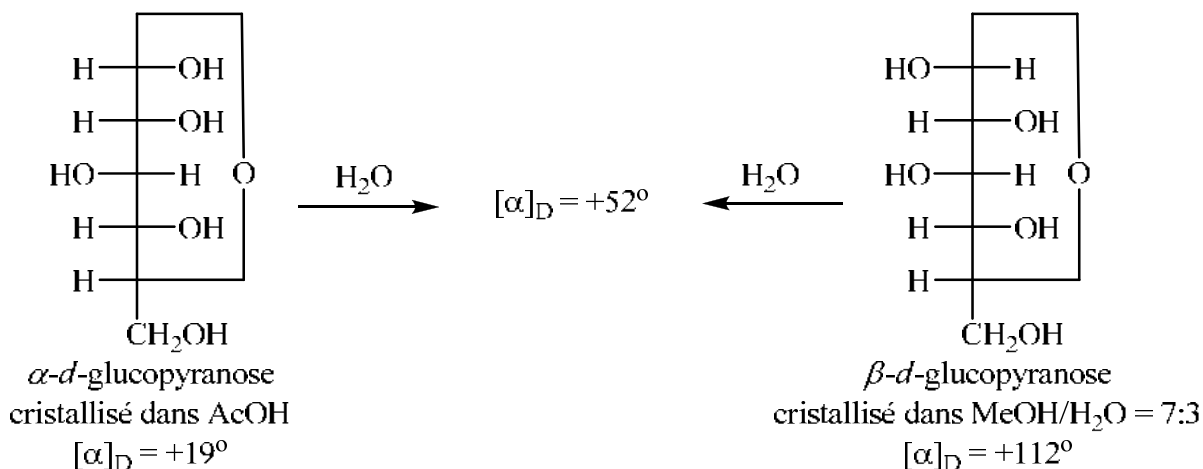
$$\% \text{ e.e.} = \frac{(2 - 1)}{(2 + 1)} \times 100\% = 33\% \text{ e.e.}$$

Exercice : quel est le pourcentage de chaque énantiomère dans un mélange de 90% e.e.

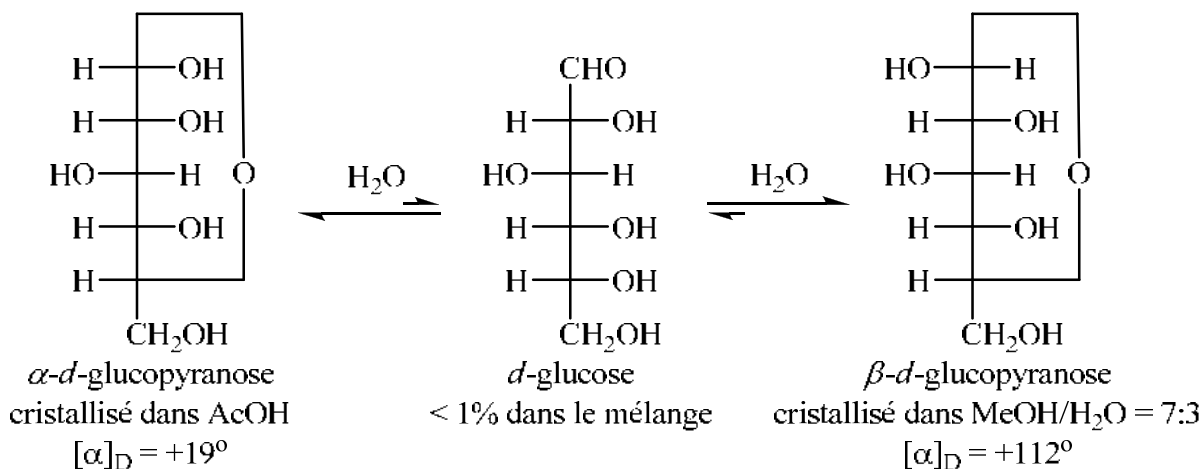
Le même raisonnement s'applique pour les diastéréoisomères. Par exemple, dans la réaction d'homologation de l'arabinose avec le HCN, deux diastéréoisomères sont générés. Si un des diastéréoisomères est majoritaire dans un rapport 5 : 2, l'**excès diastéréomérique** sera de 43%.

2.4.4.2 Mutarotation

Dans le cas des sucres, des produits de cyclisation spontanée sont souvent observés. Par exemple, si on purifie du glucose par cristallisation dans un mélange méthanol-eau, on obtient un produit cyclique pur avec une rotation optique de $+112^\circ$. Si on purifie le glucose dans l'acide acétique, on obtient un autre produit cyclique pur de rotation optique de $+19^\circ$. Si on prend l'un ou l'autre de ces composés diastéréoisomériques et qu'on le dissout, on obtient toujours une rotation optique de $+52^\circ$.



En fait, les deux formes glucopyranoses (α et β) s'équilibrent dans l'eau, en passant par la forme acyclique glucose comme suit. Ce phénomène s'appelle mutarotation.



Exercice :

- sachant que la forme acyclique (glucose) est très minoritaire dans le mélange (<1%, donc négligeable), trouver les proportions des deux glucopyranoses à l'équilibre pour expliquer une rotation optique observée de $+52^\circ$.
- à quoi correspondent l' α -glucopyranose et le β -glucopyranose en 3-D.

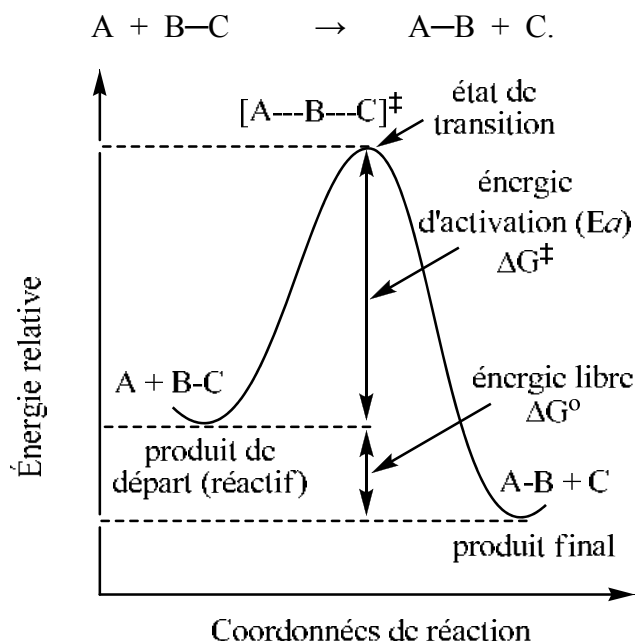
CHAPITRE 3: DIAGRAMME D'ÉNERGIE

(Clayden, chapitre 13, pp.305-322, 328)

Nous avons déjà abordé les diagrammes d'énergie pour les rotamères du butane (énergie en fonction de l'angle de rotation) et pour les conformères du cyclohexane et du cyclohexène. Nous allons maintenant développer davantage ces concepts et les appliquer aux réactions organiques. Il sera toujours important de bien comprendre et de maîtriser les diagrammes d'énergie, car ils expliquent et aident à comprendre une foule de réactions, pour ensuite permettre au chimiste de modifier les conditions de réaction afin d'obtenir le produit désiré en diminuant la formation de produits secondaires.

3.1 EXPLICATION DE L'ALLURE D'UN DIAGRAMME POUR UNE RÉACTION

Dans un diagramme d'énergie, chaque point sur une courbe représente une structure différente. C'est comme si on regardait un film dans lequel l'actrice principale (le substrat de départ) subit une chirurgie plastique (transformation chimique) en direct, pour terminer transformée (le produit de réaction). On peut regarder le film d'avant ou de reculer, il sera toujours le même. Chaque image de la transformation, pour une molécule, a une énergie propre d'associée. Il serait très long de calculer l'énergie exacte de chaque «image». C'est pourquoi les diagrammes représentent des énergies relatives; on fixe une énergie arbitraire au substrat de départ, et on regarde comment il gagne ou perd de l'énergie (par rapport à sa valeur initiale) tout au cours du «film» (réaction). Nous venons donc d'expliquer l'allure générale des courbes d'énergie en fonction des coordonnées de réaction (correspondant au défilement du compteur pour un film). Prenons l'exemple de la réaction suivante :



Sur le diagramme d'énergie, on remarque que l'énergie totale des produits finaux (A-B et C) est plus basse que l'énergie totale des produits de départ (A et B-C). La différence d'énergie entre ces deux niveaux est appelée **énergie libre** ou ΔG° . Pour qu'il y ait réaction, il faut une perte d'énergie globale (gain en stabilité). Quand le ΔG° est positif (produit final moins stable, donc plus haut en énergie que le produit de départ), on dit que la réaction est endothermique. On doit alors lui fournir de l'énergie, généralement sous forme de chauffage, pour qu'elle se fasse. Quand le ΔG° est négatif (produit final plus stable, donc plus bas en énergie que le produit de départ), on dit que la réaction est exothermique. La réaction dégage alors de la chaleur. La différence d'énergie entre le produit de départ et le produit final (ΔG°) est proportionnelle à la composition du mélange à l'équilibre. L'équation est la suivante :

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

où K est la constante d'équilibre, R est la constante des gaz (8.314 J/mol.K) et T est la température en Kelvin. Elle représente la proportion des produits de départ et finaux à l'équilibre.

$$K = \frac{[\text{produit}]}{[\text{réactif}]}$$

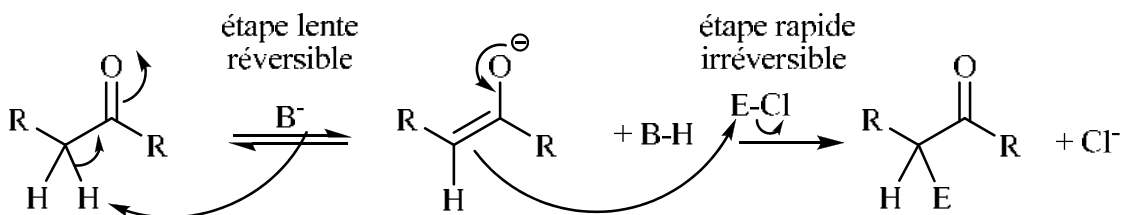
Dans l'exemple de la page précédente : $K = \frac{[A-B][C]}{[A][B-C]}$

Les réactions chimiques dépendent de la ΔG° , i.e. de la différence d'énergie, entre les réactifs et les produits. Le diagramme d'énergie de la page précédente est typique pour les réactions chimiques en général (chaque réaction peut avoir un diagramme d'énergie qui diffère de celui-ci, mais les principes restent les mêmes). Considérez une réaction entre A et une molécule B-C. En général, il faut briser le lien rattachant B et C avant de former celui entre A et B. Le diagramme représente l'énergie globale de la réaction. Ainsi, l'énergie de la réaction augmente au tout début puisqu'on doit fournir de l'énergie pour briser le lien B-C et à cause de la répulsion stérique et électronique entre A et B-C. Au bout d'un moment, **l'état de transition** est atteint. Cet état correspond à la plus haute valeur énergétique sur la courbe, là où l'énergie recommencera à chuter compte tenu du dégagement d'énergie créé par la formation du lien A-B. L'énergie requise pour passer de A + B-C à l'état de transition est appelée **énergie d'activation**. Cette énergie est directement responsable de la vitesse globale de la réaction: plus l'énergie d'activation est grande, plus il sera difficile d'atteindre l'état de transition, et plus la réaction sera lente et vice versa. Pour un état de transition excessivement élevé, on dira que la réaction est défendue (en pratique, toutes les réactions sont possibles, main en réalité, si l'énergie d'activation est trop élevée pour la réaction en question, d'autres réactions se produiront ayant des énergies d'activation plus basses). Donc, pour qu'il y ait réaction, il faut une barrière d'énergie surmontable. Si le système n'est pas suffisamment réactif pour surmonter cette énergie d'activation, il n'y aura pas de réaction.

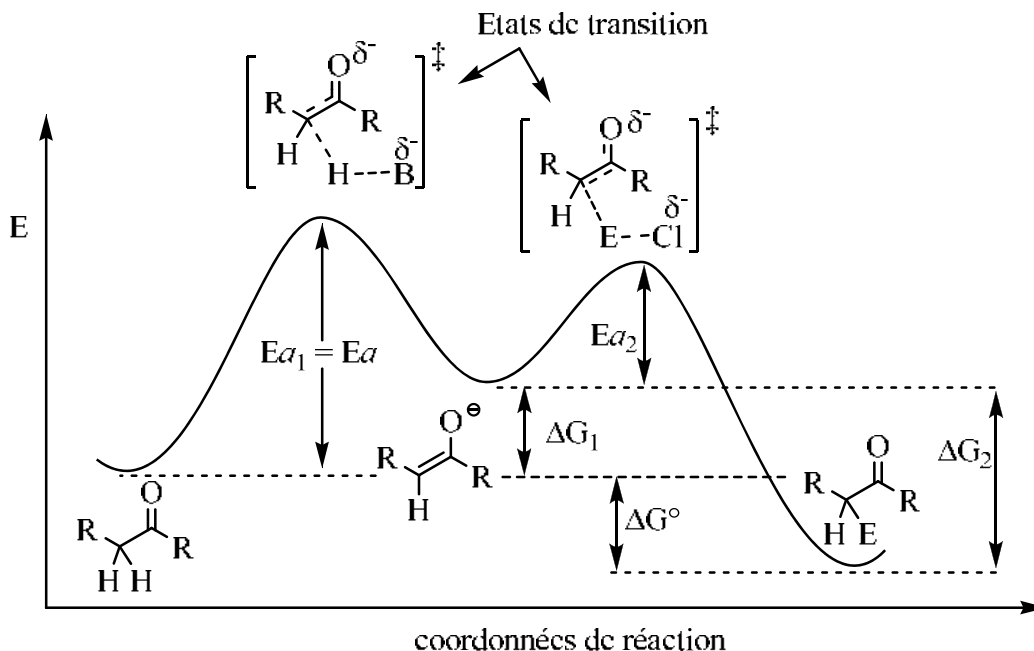
À la fin de la réaction, si l'énergie dégagée par la formation du lien A-B est plus forte que l'énergie fournie pour briser le lien B-C, il y a gain en stabilité (perte d'énergie) et la réaction est exothermique (ΔG° négatif). Par contre, si l'énergie des produits est plus élevée que celle des réactifs, on dit que la réaction est endothermique (ΔG° positif). Il faut alors fournir de l'énergie au milieu réactionnel pour que la réaction se produise. Si la différence d'énergie ΔG° est faible, la réaction est réversible tandis que si la différence d'énergie est forte, la réaction est irréversible (E_a de la réaction inverse trop élevée).

3.2 ÉTATS DE TRANSITIONS VERSUS INTERMÉDIAIRES

Bien que les réactions endothermiques ne sont généralement pas observées (il y a des exceptions), il arrive parfois qu'un intermédiaire de réaction soit formé par une réaction endothermique et celui-ci donnera lieu à d'autres produits moins énergétiques. C'est le cas de l'alkylation d'énolate ci-dessous.



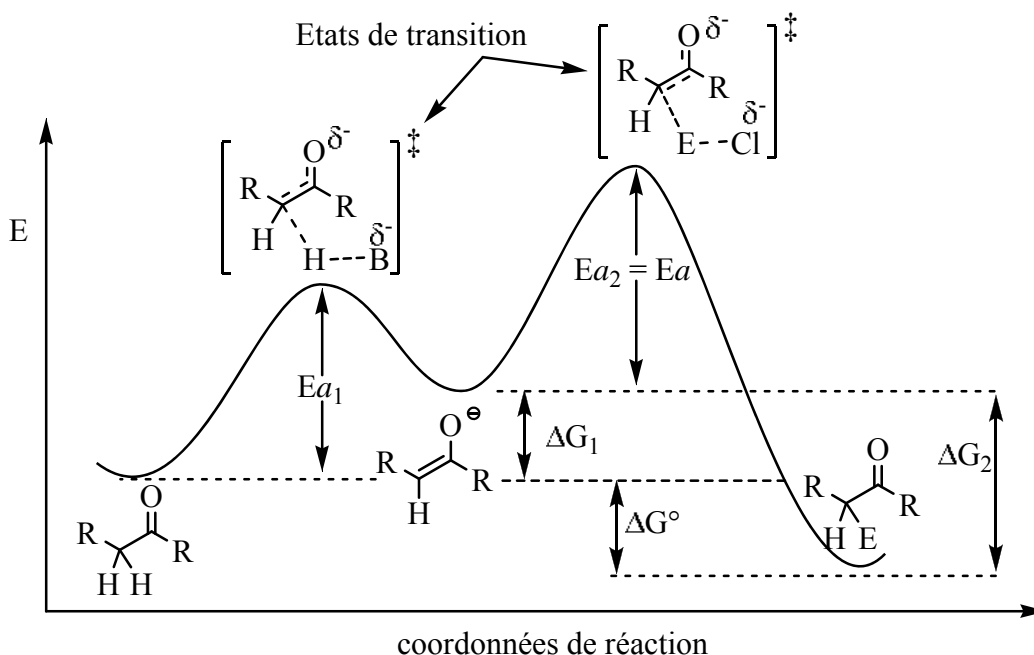
La formation de l'énolate est endothermique (ΔG_1 positif), mais cet intermédiaire peut réagir avec un électrophile (E-Cl) pour donner un produit final plus stable. La concentration en énolate est donc faible tout au long de la réaction (il réagit plus vite qu'il n'est formé, $E_{a2} < E_{a1}$). Le diagramme d'énergie ressemble à ceci :



L'énergie d'activation globale correspond toujours à l'énergie d'activation de l'étape la plus lente, **l'étape déterminante**, i.e. l'étape qui a la barrière d'activation la plus élevée. Dans ce cas-ci, la formation de l'énolate est l'étape déterminante. Le ΔG° est toujours la différence d'énergie entre les produits de départ et les produits finaux, peu importe le nombre d'étape entre les deux. L'énergie d'activation E_{a2} est à surmonter pour passer de l'intermédiaire énolate au produit final mais elle n'influence en rien la vitesse globale de la réaction puisque cette étape est plus rapide que l'étape déterminante ($E_{a2} < E_{a1}$).

Un **état de transition** est une structure qui représente le maximum d'énergie lors du passage des réactifs aux produits. Ce n'est pas une molécule réelle dans la mesure où l'état de transition comporte des liaisons partiellement formées ou rompues et où il peut avoir plus d'atomes ou de groupements autour de l'atome central que ne le permettent les règles de la liaison de valence. L'état de transition ne peut pas être observé ni isolé parce qu'il représente un état d'énergie maximal et que tout changement de sa structure conduit à une disposition plus stable (vers les produits ou vers les réactifs). Autrement dit, aussitôt atteint, l'état de transition passe à autre chose pour perdre de son énergie. «Passer à autre chose» peut vouloir dire revenir en arrière, ou continuer dans le chemin réactionnel. On représente souvent l'état de transition entre crochets, avec une double croix en exposant. (Clayden, p.318)

L'énolate est donc un intermédiaire de réaction (correspond à un minimum local sur la courbe d'énergie, autre que le produit de départ ou final). Un intermédiaire de réaction est une espèce qui peut être observée (par exemple, si on effectue la réaction dans un tube RMN en prenant des spectres régulièrement) quand leur concentration le permet. Ce sera le cas quand la formation de l'intermédiaire est plus rapide que sa disparition, soit que $E_{a1} < E_{a2}$. L'intermédiaire s'accumule donc dans le ballon réactionnel avant de réagir à nouveau. En voici un exemple :



3.3 CONTRÔLE CINÉTIQUE ET THERMODYNAMIQUE

Lors d'une réaction chimique, les réactifs peuvent réagir ensemble pour conduire à différents produits. La formation de chaque produit correspond à un chemin réactionnel et une courbe d'énergie qui lui est propre. Pour que le chimiste puisse déterminer quel chemin il veut que la réaction emprunte, il faut d'abord comprendre et établir un diagramme d'énergie pour les différents chemins réactionnels, puis déterminer quel genre de contrôle on doit exercer. Deux sortes de conditions peuvent être distinguées; conditions de contrôle thermodynamique ou cinétique.

3.3.1 Contrôle thermodynamique

Quand nous effectuons une réaction dans des conditions **thermodynamiques**, cela signifie que la réaction est **réversible**. Le produit formé sera donc le produit le plus stable. Dans de telles conditions, l'allure de la courbe dans le diagramme d'énergie de la réaction a peu d'importance, sauf pour les énergies relatives des produits de départ et final. Il suffit de donner assez d'énergie au système pour que les états de transitions (dans les deux sens) soient atteignables, généralement en chauffant le milieu réactionnel. En effet, comme la réaction est réversible, on finit par atteindre l'équilibre entre les produits de départ et finaux. À l'équilibre, les concentrations des produits ne varient plus. Il revient donc à dire que les vitesses des réactions sont égales dans les deux sens. Or, l'équation déterminant la vitesse de réaction est la suivante :

$$v = k[\text{réactif}] \quad \text{où } k \text{ est la constante de vitesse}$$

Si les concentrations des produits et réactifs ne varient plus à l'équilibre et que les vitesses sont égales, il faut donc que les constantes de vitesse pour les réactions inverses soient différentes. En effectuant une manipulation mathématique bien simple, on s'aperçoit que le rapport des concentrations à l'équilibre (K) dépend directement des constantes de vitesse de formation des espèces, sans dépendance liée à leurs concentrations :

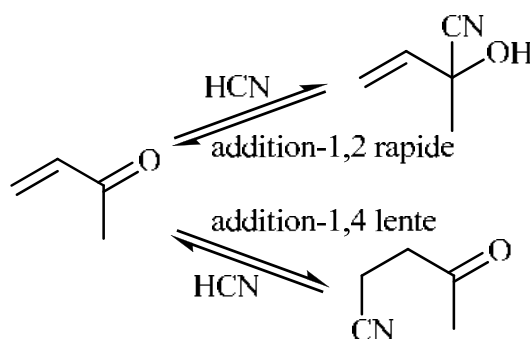
$$K_{\text{éq}} = \frac{k_a}{k_b}$$

3.3.2 Contrôle cinétique

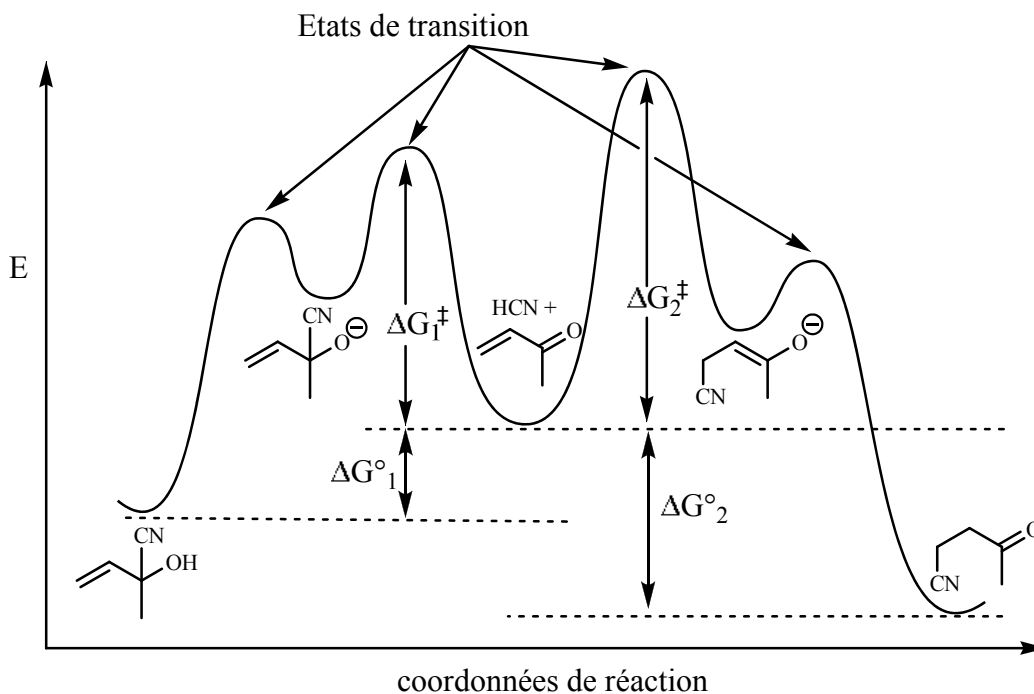
La cinétique signifie ce qui a rapport à la vitesse. Quand une réaction est effectuée dans des conditions cinétiques, nous obtenons donc le produit formé le plus rapidement, qui n'est pas nécessairement le plus stable. Comme on doit passer par un état de transition dans le cours de la réaction, l'état de transition le plus facile à atteindre, soit le plus bas en énergie, dictera le chemin réactionnel le plus rapide menant donc au produit cinétique.

Même en contrôle thermodynamique, on forme d'abord le produit le plus facile et le plus rapide à générer, soit le produit cinétique. Sauf qu'en contrôle thermodynamique, la réaction est réversible et peut aussi passer par le chemin le plus difficile pour finir par conduire au produit thermodynamique.

L'exemple suivant aide à bien discerner entre les produits cinétiques et thermodynamiques (*Clayden, chapitre 13, p.328*) :

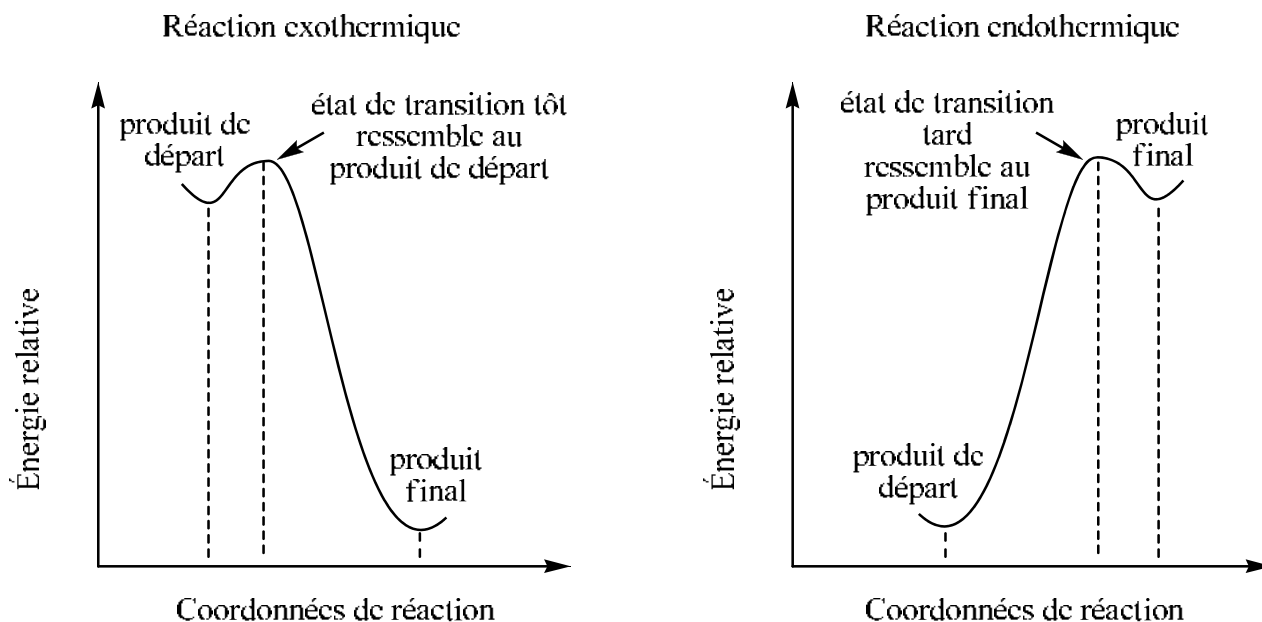


Le produit d'addition-1,2 est le produit cinétique (plus petit ΔG d'activation). Le produit d'addition-1,4 est le produit thermodynamique (produit le plus stable). Au début, la réaction génère du produit d'addition-1,2 qui se transforme avec le temps et chauffage en produit d'addition 1,4. Le diagramme d'énergie est le suivant :



3.4 POSTULAT DE HAMMOND

En regardant une courbe d'énergie, on peut estimer la géométrie ou l'arrangement des atomes à l'état de transition si on connaît l'allure du diagramme d'énergie. *En fait, pour une réaction exothermique, l'état de transition ressemble au produit de départ.* On dit alors que l'état de transition est tôt. Cette ressemblance est due au fait que, en regardant les coordonnées de réactions, l'état de transition se situe beaucoup plus près du produit de départ que du produit final (voir le diagramme ci-dessous). Pour une réaction endothermique, c'est le contraire : l'état de transition est tard et ressemble au produit final.



CHAPITRE 4: CARACTÉRISTIQUES DES LIAISONS

4.1 TYPES DE LIAISONS CHIMIQUES

4.2 HYBRIDATION

Cette section suit exactement ce qui est retrouvé dans le Clayden au chapitre 4.

(Clayden, chapitre 4, pp.105-110)

4.3 ORBITALES ATOMIQUES ET MOLÉCULAIRES

Cette section suit exactement ce qui est retrouvé dans le Clayden au chapitre 4.

(Clayden, chapitre 4, pp.87-110)

4.3.1 Orbitales atomiques

Cette section suit exactement ce qui est retrouvé dans le Clayden au chapitre 4.

(Clayden, chapitre 4, pp. 87-95)

4.3.2 Orbitales moléculaires

Cette section suit exactement ce qui est retrouvé dans le Clayden au chapitre 4.

(Clayden, chapitre 4, pp.95-105)

4.3.2.1 Méthode LCAO (Linear Combination of Atomic Orbitals)

4.3.2.2 Orbitales liantes, anti-liantes et non-liantes

4.4 ORDRE DE LIAISON

L'ordre de liaison indique le nombre de liens entre deux atomes. Il se définit comme suit :

$$\text{Ordre de liaison} = \frac{\text{\#électrons liants} - \text{\#électrons anti-liants}}{2}$$

où #électrons liants est le nombre d'électrons dans les orbitales moléculaires liantes et où #électrons anti-liants est le nombre d'électrons dans les orbitales moléculaires anti-liantes. D'après cette formule, on peut constater qu'il y a deux possibilités pour couper une liaison (diminuer l'ordre de liaison de une unité) : additionner des électrons dans une orbitale moléculaire anti-liante, ou arracher des électrons d'une orbitale moléculaire liante.

4.5 RÉSONANCE ET AROMATICITÉ

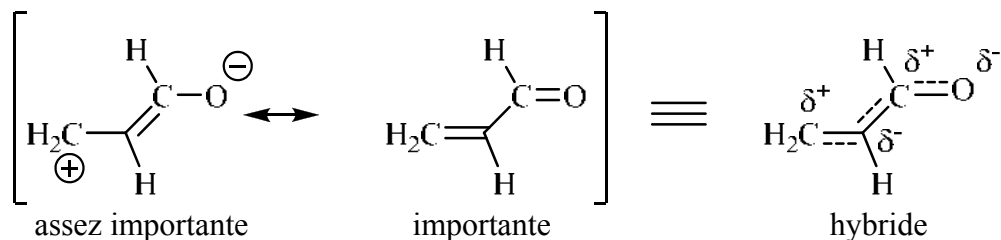
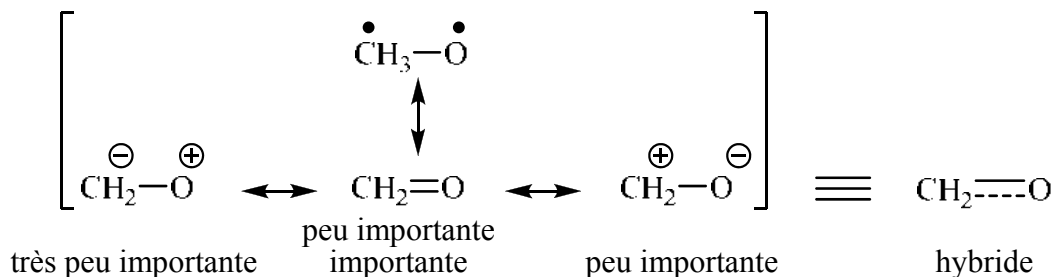
(Clayden, chapitre 7, pp.151-157, 163-166)

4.5.1 Formes limites et hybrides

(Clayden, chapitre 7, pp.159-163, sauf les diagrammes d'énergie des orbitales moléculaires Ψ_1 , Ψ_2 , Ψ_3)

Les formes limites de résonance ne sont qu'une représentation de la délocalisation des électrons sur les différents atomes. Elles n'existent pas vraiment, seule la forme hybride existe. CE N'EST PAS UN ÉQUILIBRE (c'est d'ailleurs pour cela que nous utilisons la flèche à double tête plutôt que les deux flèches à demi-tête). Par contre, elles aident à mieux comprendre la distribution des électrons sur les atomes puisqu'elle ne sera pas nécessairement uniforme. En attribuant une importance relative aux formes limites, on peut mieux comprendre la véritable forme hybride. Les formes limites représentent le «mouvement des électrons» d'un atome à l'autre. Les atomes, eux, ne bougent pas. Ces formes doivent conserver le même nombre d'électrons.

Exemples: On peut comprendre la réactivité des carbonyles qui réagissent avec des nucléophiles au carbone et des électrophiles sur l'oxygène.



4.5.2 Aromaticité

L'aromaticité est une conséquence de la résonance et se retrouve seulement dans les systèmes cycliques. Pour placer l'aromaticité dans un contexte historique plus compréhensible, il faut remonter à plus de cent ans dans le passé, à une époque où le terme «composé aromatique» référerait aux composés ayant une odeur agréable. Pensons à la vanillyne (odeur de vanille), au benzaldéhyde (odeur d'épice), l'acide cinnamique (odeur de cannelle) et ainsi de suite. Plusieurs de ces produits avaient un ratio C/H très élevé (plusieurs carbones mais peu d'hydrogènes). Ces produits naturels étaient très appréciés comme fragrances et épices. Par exemple, la gomme de benzoïne, qui contient majoritairement du $\text{PhCH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{Ph}$, ainsi l'acide benzoïque, le benzaldéhyde, le thymol, la vaniline, etc. étaient utilisés en parfumerie et comme encens.

En 1825, Faraday isolait un nouvel hydrocarbure à partir du gaz à combustion. Il lui trouva une formule empirique de CH. Puis, en 1834, Milscherlich à Berlin produisit le même hydrocarbure à partir de la pyrolyse de l'acide benzoïque (obtenu de la gomme de benzoïne). Il lui trouva une formule empirique plus exacte de C₆H₆. Il lui colla aussi le nom de benzène puisque le composé pouvait être formé à partir de l'acide benzoïque.

On prévoyait que le benzène, avec ces «trois doubles liaisons», réagirait comme les alcènes, composés bien connus dans ce temps (1875-1940). Pourtant, ce n'était pas du tout le cas. Le benzène était beaucoup plus stable, moins réactif, que ces autres alcènes. De plus, l'addition de chlore ou brome ne donnait pas, comme attendu, un composé dichloré, ou dibromé, mais un composé dans lequel un atome d'hydrogène avait été remplacé par un atome d'halogène.

C₆H₆ + Br₂ dans le CCl₄ : aucune réaction

C₆H₆ + Cl₂ (ou Br₂) + FeX₃ : C₆H₅X (trois isomères si 2 éq. de X₂).

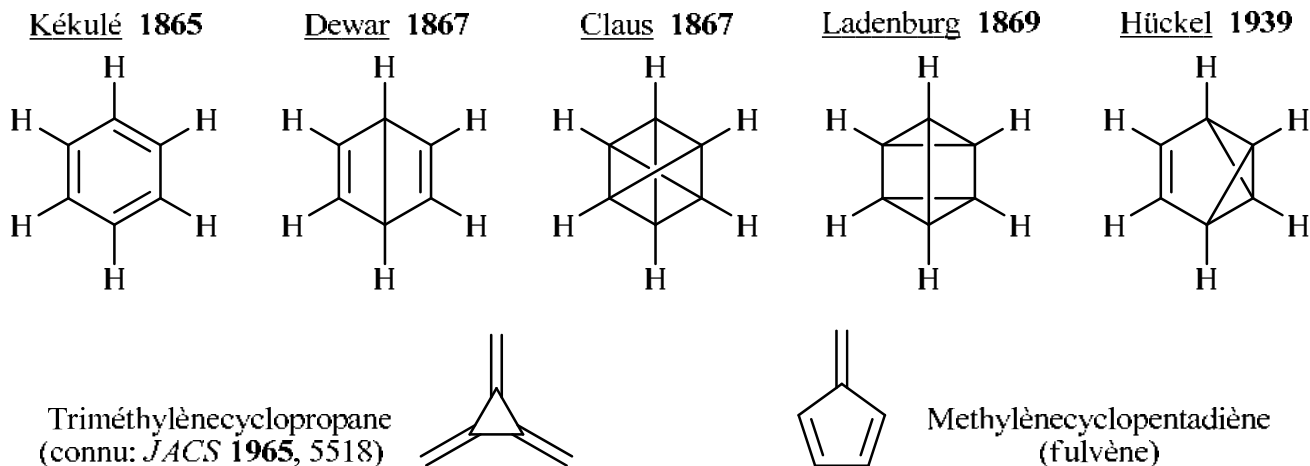
C₆H₆ + H₂ + Pd/C : aucune réaction

C₆H₆ + KMnO₄ + H₂O, 25 °C : aucune réaction

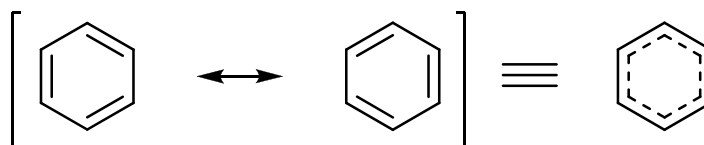
C₆H₅CH₃ + KMnO₄ + OH⁻, 100 °C : C₆H₅CO₂H (le groupe méthyle oxydé de préférence aux alcènes!)

Le cyclooctatétraène, lui, réagit comme les composés oléfiniques normaux.

Comment expliquer ces observations? Vers les années 1865-1870, plusieurs structures ont été proposées, mais aucune n'expliquait la réactivité du benzène avec satisfaction. Même aussi récemment que 1939, une structure erronée était proposée par Hückel.



Puis, apparaissent de nouvelles évidences expérimentales plus poussées et plus précises, dont la mesure de la longueur des liens C=C (benzène C=C: 1.39 Å; cyclohexène C=C: 1.34 Å, C-C: 1.54 Å). De plus, la chaleur de formation (ΔH°) du cyclohexane formé lors de l'hydrogénation du benzène est de -49.8 kcal/mol, beaucoup moins que trois fois celle de l'hydrogénation du cyclohexène (-28.6 x 3 = -85.8 kcal/mol). Cette stabilité accrue de ~ 36 kcal/mol est due à l'**aromaticité**, une nouvelle théorie mise de l'avant à partir de ces données. Les formes limites du benzène sont:

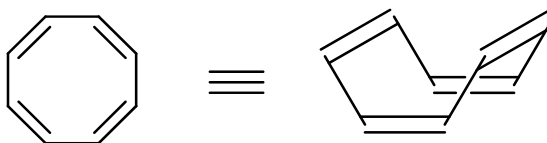


Les règles d'Hückel sont basées sur des calculs théoriques par Erich Hückel en 1931 et sont fondées sur le travail de Bamberger (1891), Robinson (1925) et Ingold (1928).

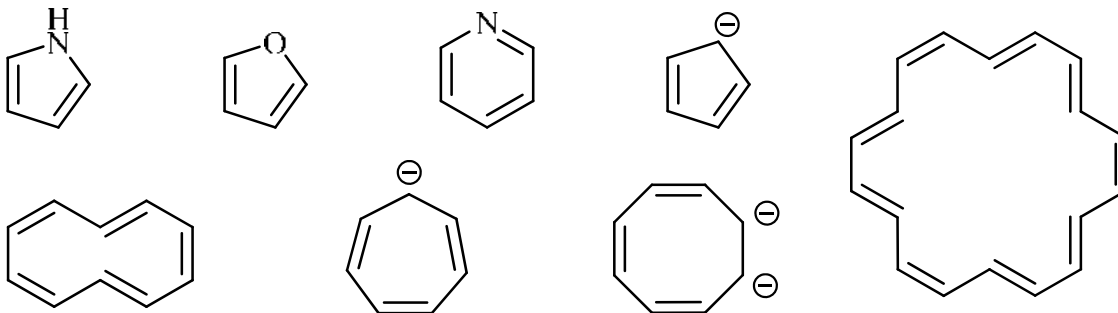
1. Les composés planaires, cycliques, ayant un système π ininterrompu contenant $4n+2$ électrons ($n =$ nombre entier $0, 1, 2, 3, \dots$) sont **aromatiques**
2. Les composés planaires, cycliques, ayant un système π ininterrompu contenant $4n$ électrons sont **anti-aromatiques**
3. Les composés non-planaires **ou** acycliques, **ou** n'ayant pas un système π ininterrompu contenant $4n$ ou $4n+2$ électrons sont **non-aromatiques**.

Exemples:

- a) Benzène (cyclohexatriène): planaire, cyclique, système π conjugué avec 6 électrons donc $4n+2$ où $n=1$.
- b) Cyclobutadiène: planaire, cyclique, système π conjugué avec 4 é donc $4n$ où $n=1$ (composé isolé seulement en matrice et extrêmement instable).
- c) Cyclooctatétrène: devrait être anti-aromatique selon cette règle mais il est parfaitement stable et réagit comme des liens alcènes ordinaires: pourquoi? Puisque l'anti-aromaticité est déstabilisante, le composé va, s'il le peut, éviter une des conditions d'anti-aromaticité. C'est le cas du cyclooctatétrène qui peut se «déplanariser».



Exercice : Indiquez si les composés suivants sont aromatiques, anti-aromatiques ou non-aromatiques:



Exercices : Clayden, chapitre 7, numéros 4 et 5

La présence de certains groupes électroattracteurs ou électrodonneurs sur un noyau aromatique modifie la stabilité. Nous verrons des exemples au cours des chapitres qui suivent.

CHAPITRE 5: ACIDITÉ, BASICITÉ ET pKa

(Clayden, chapitre 8)

Comprendre la réactivité des composés organiques est essentiel si on veut les faire réagir ensemble pour synthétiser (bâtir, fabriquer, créer) des molécules. Il existe des milliards de composés organiques. Cependant, comme nous savons maintenant que nous pouvons décortiquer des parties de ces composés organiques en groupements fonctionnels, il nous sera possible d'en étudier leur réactivité séparément, peu importe la molécule sur lesquelles ils se trouvent. Bien sûr, nous n'aurons qu'une idée de la vraie réactivité d'une molécule (car les autres atomes doivent tout de même influencer ces groupements fonctionnels) mais par contre, notre tâche sera simplifiée car il n'existe pas des milliards de groupements fonctionnels. En fait, il en existe peut-être des centaines, mais déjà, ce nombre commence à être gérable. On pourrait aussi regarder l'influence des autres groupes voisins sur ces groupes fonctionnels. En réalité, ces effets sont souvent observables lors des réactions chimiques (la grosseur des autres groupes ou leur capacité à donner ou tirer des électrons par exemple).

5.1. GÉNÉRALITÉS SUR LES ACIDES ET LES BASES

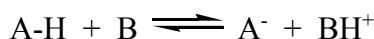
Afin de mieux comprendre certains facteurs influençant la réactivité des composés organiques en général, nous allons étudier à fond une réaction bien simple et bien connue: la réaction acide-base. Nous appliquerons ensuite ces principes aux réactions des aromatiques que nous verrons plus loin.

5.1.1 Définitions

Selon Brønsted et Lowry:

- Un acide est une molécule qui peut donner un proton (H^+)
- Une base est une molécule capable d'accepter un proton

Schématiquement:



Selon Lewis:

- Un acide est une molécule capable d'accepter une paire d'électrons
- Une base est une molécule capable de donner une paire d'électrons

Schématiquement:

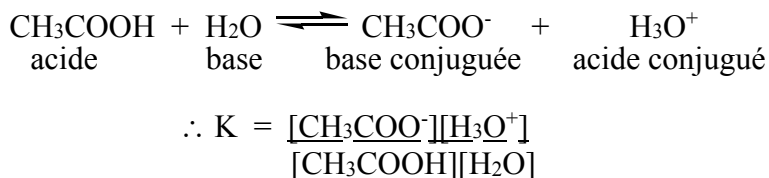


Il y a une légère distinction entre ces deux définitions d'acide et de base, mais la deuxième (Lewis) englobe la première (Brønsted, $A=H^+$). A chaque acide correspond une base conjuguée et à chaque base, un acide conjugué. En général, les composés purement organiques sont des bases ou des acides faibles. Parmi ceux-ci, les amines sont considérées comme des bases plus fortes et les acides carboxyliques comme des acides plus forts (bien que les deux restent faibles comparativement aux acides et aux bases inorganiques).

5.1.2 Constante de dissociation et pKa

Il est possible de quantifier l'acidité d'un composé en mesurant son degré de dissociation dans un solvant (l'eau, par exemple). En calculant la «**constante de dissociation**», K_a , on arrive à dresser un tableau comparatif où chaque acide a une valeur de K_a caractéristique.

Par exemple:

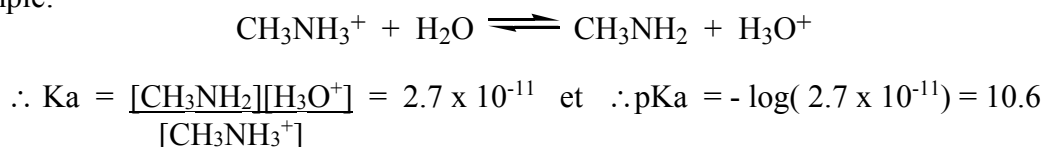


Il faut noter ici que l'eau est le solvant et que sa concentration reste inchangée tout au long de la mesure (i.e. c'est une constante). Pour simplifier les choses, on peut donc l'inclure dans le K_a de cette façon:

$$\therefore K_a = K[\text{H}_2\text{O}] = \frac{[\text{CH}_3\text{COO}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{CH}_3\text{COOH}]} = 1.76 \times 10^{-5}$$

L'acide acétique a donc une valeur de K_a de 1.76×10^{-5} . Encore, puisque ces valeurs sont plutôt difficiles à comparer, on définit le pKa comme le négatif du logarithme de K_a ($\text{pKa} = -\log K_a = -\log(1.76 \times 10^{-5}) = 4.75$). Voici la valeur de pKa de l'acide acétique, un nombre maintenant plus facile à tabuler et à comparer.

Autre exemple:



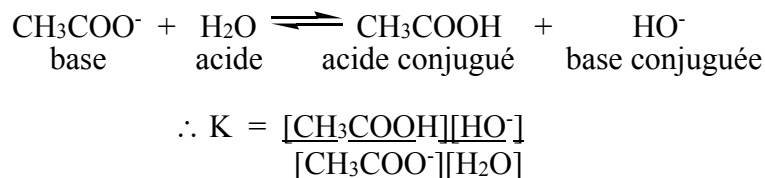
En conclusion:

- Plus le pKa est bas, plus l'acide est fort (plus la base conjuguée est faible).
- Plus le pKa est élevé, plus l'acide est faible (plus la base conjuguée est forte).

Des tableaux existent et contiennent les valeurs des pKa de différents acides organiques et inorganiques auxquelles nous nous référerons souvent (voir le tableau 8.2, p.188).

IMPORTANT: LE pKa N'EST QU'UNE VALEUR RELATIVE DE LA DISSOCIATION D'UN ACIDE DANS UN SOLVANT DONNÉ. Si on change le solvant, les valeurs de pKa vont changer. Certaines valeurs de pKa ont été mesurées dans un autre solvant que l'eau et la valeur de la mesure dans l'eau est extrapolée, donc approximative (e.g. pour les hydrides de carbone). Ceci est nécessaire lorsque l'eau est plus acide que les composés dont on tente de mesurer le pKa. Cependant, les valeurs extrapolées suffisent souvent à des fins de comparaison semi-quantitative. Il est possible de mesurer le pKb d'une substance, i.e. l'association d'une base avec un proton (l'inverse de la dissociation d'un acide).

Par exemple:



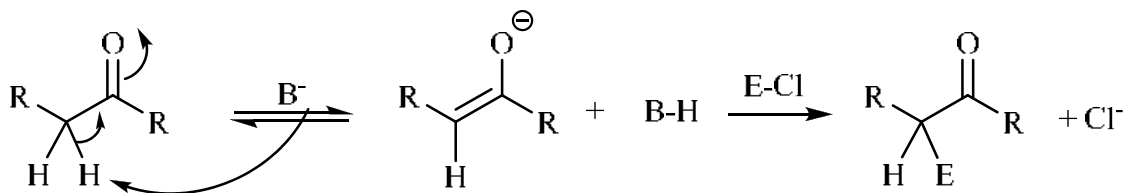
Où bien sûr:

$$\therefore K_b = K[\text{H}_2\text{O}] = \frac{[\text{CH}_3\text{COOH}][\text{HO}^-]}{[\text{CH}_3\text{COO}^-]} \quad \text{d'où} \quad \text{p}K_b = -\log(K_b) = -\log(5.6 \times 10^{-10}) = 9.25$$

La logique inverse s'applique, donc plus la valeur du pK_b est basse, plus la base est forte. D'ailleurs il y a une relation directe entre le pK_a et le pK_b d'un acide et base conjuguée. Cette relation se lit comme suit: pK_a + pK_b = pK_{eau} = 14.

5.1.3 Constante d'équilibre

Plusieurs réactions organiques nécessitent une activation soit par protonation (acide) soit par déprotonation (base). Dans ces réactions, il est important de choisir une base ou un acide adéquat. Par exemple l'alkylation d'une cétone passe par la formation de son énolate:

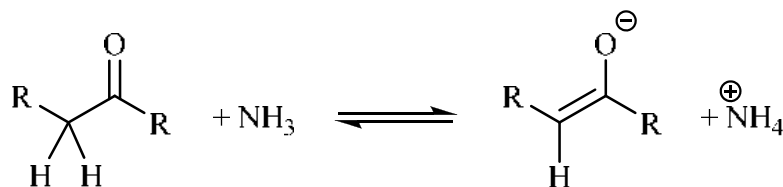


Comme le pK_a de l'acide organique R-CH₂-CO-R est d'environ 20, il nous faudra donc une base dont l'acide conjugué à un pK_a > 20.

Pourrait-on utiliser l'ammoniaque (NH₃)? Non, puisque le pK_a (NH₄⁺) = 9.2.

Pourrait-on utiliser l'amidure de sodium (NaNH₂)? Oui, puisque le pK_a (NH₃) = 36.

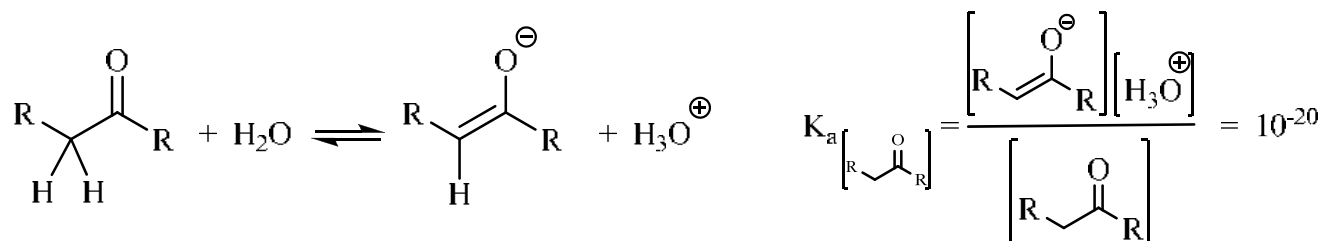
Ceci se mesure comme suit:



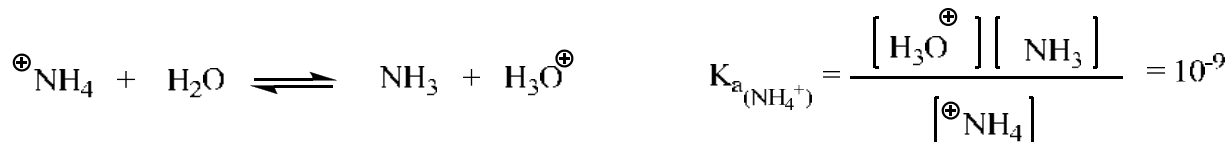
La constante d'équilibre pour la réaction d'intérêt est définie par:

$$K_{\text{éq}} = \frac{\left[\text{R}-\text{CH}=\text{C}(\text{O}^-)-\text{R} \right] \left[\text{NH}_4^+ \right]}{\left[\text{R}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R} \right] \left[\text{NH}_3 \right]}$$

Cette constante est mesurable, bien sûr, mais il est possible d'estimer cette constante d'équilibre à partir des K_a des acides impliqués. Puisque les valeurs de K_a sont connues pour plusieurs acides, ceci nous permet d'obtenir la constante d'équilibre désirée sans la mesurer. Pour l'exemple mentionné, nous savons que :



et que :



Il est d'usage de comparer les acides entre eux plutôt que les bases mais ceci n'est qu'arbitraire. Alors, si nous combinons ces deux équations dans l'équation d'équilibre de la réaction qui nous intéresse, on obtient :

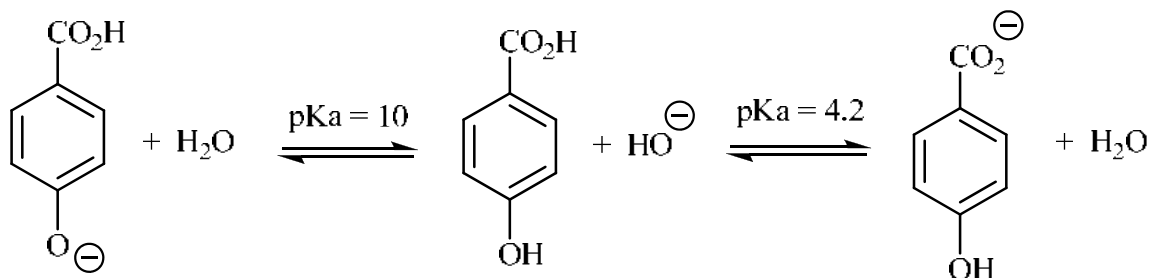
$$K_{\text{éq}} = \frac{\left[\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{C}=\text{O}^- \\ | \\ \text{R} \end{array} \right] \left[\text{NH}_4^+ \right]}{\left[\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{R} \end{array} \right] \left[\text{NH}_3 \right]} = \frac{\left[\text{H}_2\text{O} \right] K_a \left(\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{R} \end{array} \right) \left[\text{H}_3\text{O}^+ \right]}{\left[\text{H}_3\text{O}^+ \right] K_{a(\text{NH}_4^+)}} = \frac{K_a \left(\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{R} \end{array} \right)}{K_{a(\text{NH}_4^+)}} = \frac{10^{-20}}{10^{-9}} = 10^{-11}$$

On remarque que la constante d'équilibre n'est rien de plus que le rapport des constantes des acides conjugués. On arriverait à la même conclusion avec les K_b des bases conjugués. On voit que la constante d'équilibre est très faible, ce qui implique que les concentrations au numérateur sont faibles par rapport à celles du dénominateur et donc que la réaction va favoriser les produits de départ. Pour ce qui est de la constante d'équilibre avec le NaNH_2 , le calcul est similaire. Cette fois, la constante est très élevée, ce qui représente une concentration forte en produits finaux (numérateur) et donc une déprotonation complète.

$$K_{\text{éq}} = \frac{\left[\text{NH}_3 \right] \left[\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{C}=\text{O}^- \\ | \\ \text{R} \end{array} \right]}{\left[\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{R} \end{array} \right] \left[\text{NaNH}_2 \right]} = \frac{10^{-20}}{10^{-36}} = 10^{16}$$

La **constante d'équilibre** est donc le rapport entre les constantes de dissociation dans chaque direction de la réaction. On considère habituellement que la dissociation est totale si $K_{\text{éq}} > 10^2$ (~99% produits : 1% réactifs). On peut aussi utiliser le Tableau des pK_a pour déterminer le site préférentiel d'ionisation d'une molécule polyfonctionnelle.

Ex.:



5.1.4 Énergie libre de dissociation

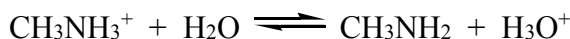
Pour la réaction suivante à l'équilibre: $\text{AH} + \text{B} \rightleftharpoons \text{A}^- + \text{BH}^+$, il est possible de relier la constante d'équilibre K à l'énergie libre ΔG° à l'aide de l'équation: $\Delta G^\circ = -RT \ln K$.

R = constante des gaz = 8.31×10^{-3} kJ/mol

T = température en Kelvin

K = constante d'équilibre = $[\text{A}^-][\text{BH}^+] / [\text{HA}][\text{B}]$

Par exemple:

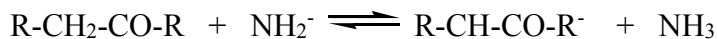


$$\therefore K_{\text{éq}} = K_a = 2.7 \times 10^{-11}$$

$$\therefore \Delta G^\circ = -[8.31 \times 10^{-3}] \times 298 \times \ln(2.7 \times 10^{-11}) = 60 \text{ kJ/mol } (\sim 14.34 \text{ kcal/mol})$$

Ici les produits sont plus énergétiques (moins stables) que les réactifs et la dissociation est **endothermique** (il faut lui fournir de l'énergie). En fait presque tous les acides organiques (incluant les acides carboxyliques) ont un équilibre de dissociation déplacé du côté des réactifs. Cependant, il y a quand même un échange rapide de protons entre l'acide et la base.

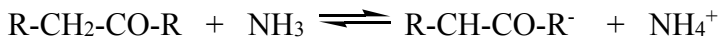
Autresexemples:



$$\therefore K_{\text{éq}} = 10^{16}$$

$$\therefore \Delta G^\circ = -[8.31 \times 10^{-3}] \times 298 \times \ln(1 \times 10^{16}) = -91.23 \text{ kJ/mol } (\sim -21.8 \text{ kcal/mol}).$$

Réaction **exothermique (exergonique)**.



$$\therefore K_{\text{éq}} = 10^{-11}$$

$$\therefore \Delta G^\circ = -[8.31 \times 10^{-3}] \times 298 \times \ln(1 \times 10^{-11}) = 62.70 \text{ kJ/mol } (\sim 15 \text{ kcal/mol}).$$

Réaction **endothermique (endergonique)**.

5.2 TABLEAU DE pKa DES PRINCIPAUX COMPOSÉS ORGANIQUES ET INORGANIQUES

Acide	pKa	Acide	pKa
CH ₃ CH ₃	50	RCH ₂ NO ₂	10
CH ₂ =CH ₂	44	PhOH	10
CH ₂ =CHCH ₃	43	NH ₄ ⁺	9.24
PhCH ₃	41	CH ₃ COCH ₂ COCH ₃	9
R ₂ NH	38	HOCO ₂ H	6.35
NH ₃	38	RCO ₂ H	4-5
CH ₃ SOCH ₃	38	HF	3.17
H ₂	35	HNO ₃	-1.4
RC≡CH	25	H ₃ O ⁺	-1.74
RCH ₂ CO ₂ R et RCH ₂ CONR ₂	25	ROH ₂ ⁺	-2
RCOCH ₂ R	20	PhSO ₃ H	-6.5
RCONH ₂	17	HCl	-7
RCH ₂ OH	16	HBr	-9
H ₂ O	15.74	H ₂ SO ₄	-10
RO ₂ CCH ₂ CO ₂ R	11	HI	-10
CH ₃ COCH ₂ CO ₂ R	11	HClO ₄	-10
HCO ₃ ⁻	10.3	FSO ₃ H	-12

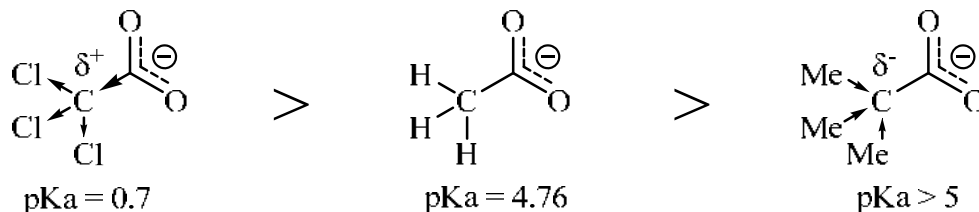
5.3 FACTEURS INFLUENÇANT L'ACIDITÉ ET LA BASICITÉ (STABILITÉ)

5.3.1 Effet inductif

L'effet inductif vient de la polarisation d'un lien chimique par le biais d'un lien ou groupe voisin polaire. L'effet peut être produit par un groupe électro-attracteur ou électro-donneur.

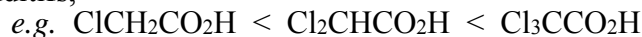
Ex.: ClCH₂CH₃ ∴ polarisation des liens C-H et C-C par le biais du lien C-Cl
 Me₃SiCH₂CH₃ ∴ polarisation des liens C-H et C-C par le biais du lien C-Si

Sur un acide carboxylique, les groupements attracteurs vont augmenter l'acidité tandis que les groupements électro-donneurs vont diminuer l'acidité. Par exemple, la stabilité des anions (bases conjuguées) de l'acide acétique est intermédiaire entre celle de l'acide trichloroacétique (plus stable) et celle de l'acide triméthylacétique (moins stable). L'acidité relative de ces acides carboxylique suit donc la même tendance.

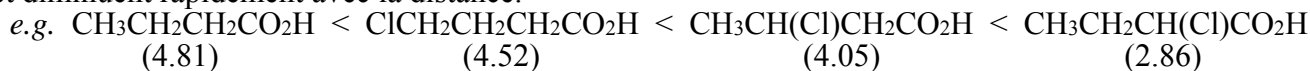


L'effet inductif augmente avec l'électronégativité des atomes. Par exemple, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ est plus acide que $\text{CCl}_3\text{CO}_2\text{H}$ qui est plus acide que $\text{CBr}_3\text{CO}_2\text{H}$ etc. Aussi, l'habileté à stabiliser des charges négatives suit l'ordre suivant: $\text{F} > \text{O} > \text{N} > \text{C}$.

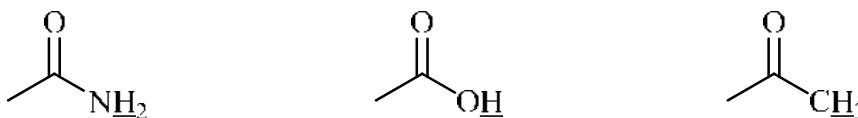
Les effets inductifs sont additifs,



et diminuent rapidement avec la distance.

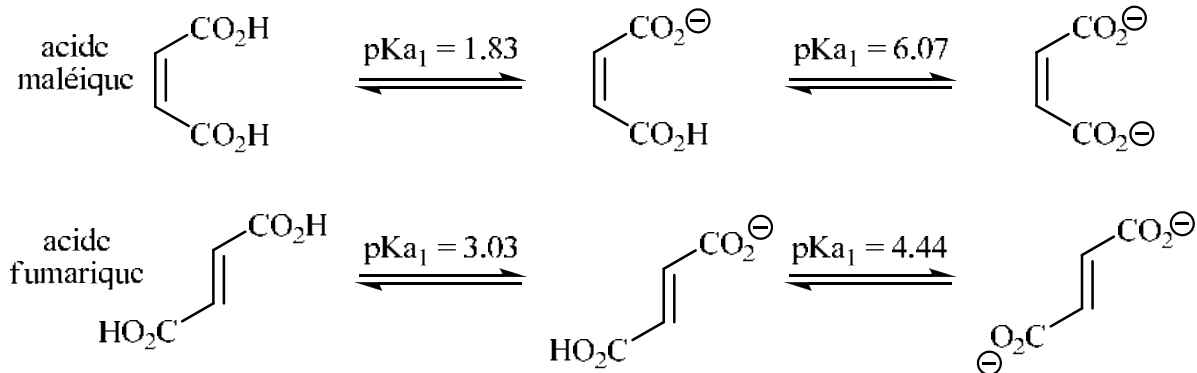


Exercice : Donnez l'ordre d'acidité et expliquez pourquoi il en est ainsi.



5.3.2 Effets électrostatiques

Cet effet provoque une augmentation ou diminution de l'acidité due à la présence d'une charge formelle sur une molécule. Par exemple, les acides aminés protonés sont plus acides que les acides carboxyliques normaux: $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ est plus acide que $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ car la charge positive stabilise la base conjuguée par **interaction électrostatique** (et effet inductif) favorable. Notez qu'il est difficile ici de séparer l'effet inductif de l'effet électrostatique. Par contre, pour l'acide maléique et fumarique, la situation est différente:

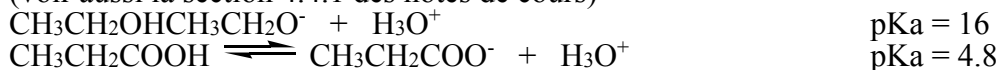


Le premier proton arraché est plus acide puisque la deuxième déprotonation produit deux charges négatives répulsives et donc un effet électrostatique défavorable. La différence entre l'acide fumarique et maléique vient du fait que ce dernier peut profiter d'une stabilisation accrue de son monoanion par **pont hydrogène**.

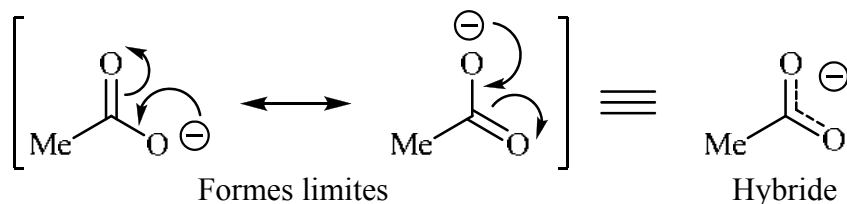
5.3.3 Effets de résonance et d'aromaticité

5.3.3.1 Résonance et délocalisation

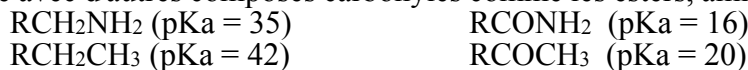
(voir aussi la section 4.4.1 des notes de cours)



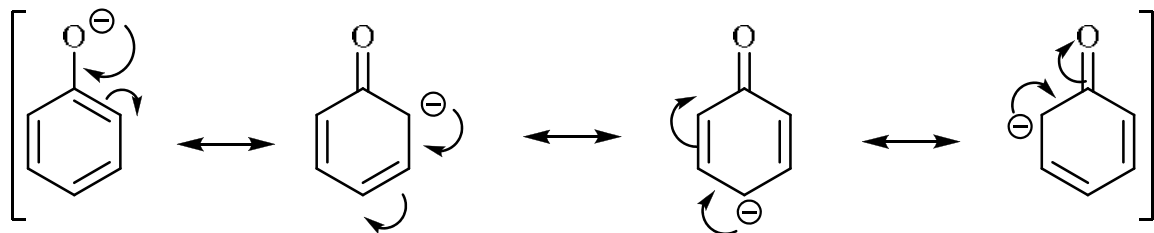
Cette différence d'acidité entre un acide carboxylique et un alcool ne peut pas être expliquée par un simple effet inductif de l'oxygène du carbonyle (à preuve, le pKa de $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OR})\text{OH}$ est élevé). Il y a ici un effet de **résonance** qui stabilise la charge négative de l'ion carboxylate. On parle de **délocalisation** des électrons sur le système π . Cette résonance n'existe pas dans l'alcool.



Cet effet est observé avec d'autres composés carbonyles comme les esters, amides, cétone, aldéhydes etc.

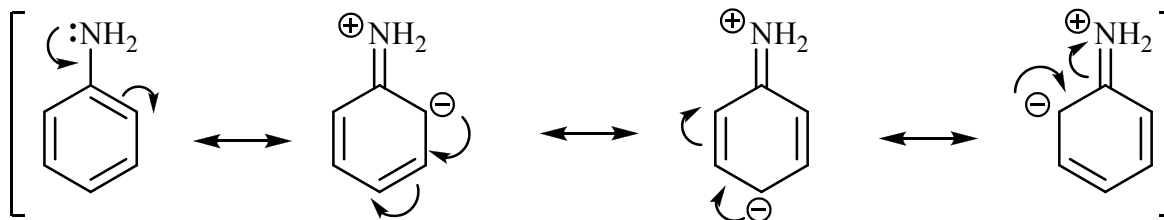


Pourquoi le phénol (Ph-OH, pKa = 10) est-il plus acide que le cyclohexanol (pKa = 18)? La base conjuguée du phénol est stabilisée par résonance alors que le cyclohexanolate correspondant ne l'est pas.



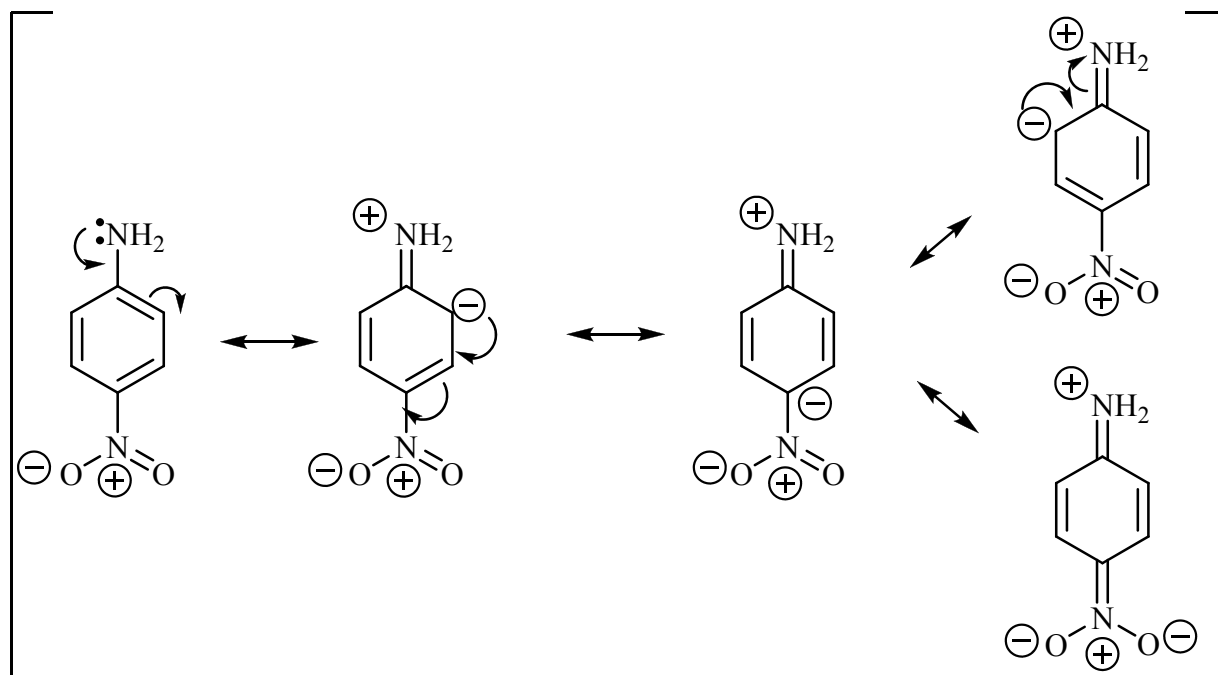
La résonance peut aussi expliquer pourquoi l'aniline est moins basique que la cyclohexylamine. Le fait que le doublet d'électrons de l'amine soit impliqué dans la résonance avec le cycle aromatique le rend moins disponible pour réagir avec un acide. Autrement dit, la base conjuguée (l'amine libre) est stabilisée par résonance mais l'acide (l'amine protonée) ne peut plus participer à cette résonance. L'amine libre est donc une base faible alors que son acide conjugué est un acide fort.

Pour les mêmes raisons, l'aniline est un acide plus fort que la cyclohexylamine (la base conjuguée est stabilisée par résonance dans le premier cas).

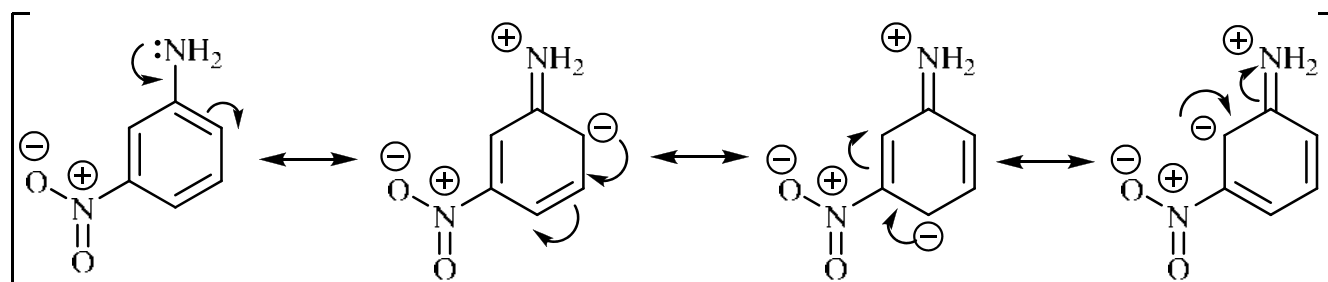


Pour confirmer cette affirmation, la nitroaniline est une base encore plus faible que l'aniline. Mais il y a une différence entre la *m*-nitroaniline ($pK_a = 2.5$) et la *p*-nitroaniline ($pK_a = 1$). Cette dernière est une base beaucoup plus faible encore. Pourquoi? Regardons la résonance dans chaque cas.

p-nitroaniline:



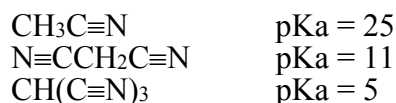
m-nitroaniline:



Dans le cas du *mé*ta, la résonance ne peut pas impliquer le groupe nitro puisque le doublet d'électrons n'est jamais positionné en α de ce groupe. Par contre le groupe nitro peut participer à la délocalisation du doublet dans le cas du *para*.

Exercice: Pourquoi la *m*-nitroaniline est elle moins basique que l'aniline puisque le groupement nitro ne peut participer dans la résonance?

L'exemple suivant démontre bien l'importance de la résonance sur l'acidité des molécules. Noter bien que la réactivité est aussi affectée par la résonance.



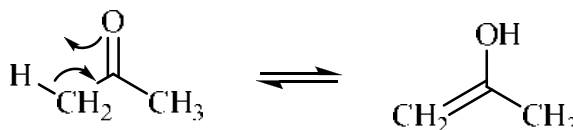
5.3.3.2 Aromaticité

(Clayden, chapitre 7, pp. 171-173, 176-179)

Tel que nous l'avons vu avec la résonance, l'aromaticité aura toujours un effet stabilisant pour la répartition de charge. Un composé gagnera en stabilité s'il peut devenir aromatique, et le bris d'aromaticité coûtera habituellement cher en terme d'énergie. Pour des exemples sur l'aromaticité et l'anti-aromaticité, se référer à la section 4.4.2 des notes de cours.

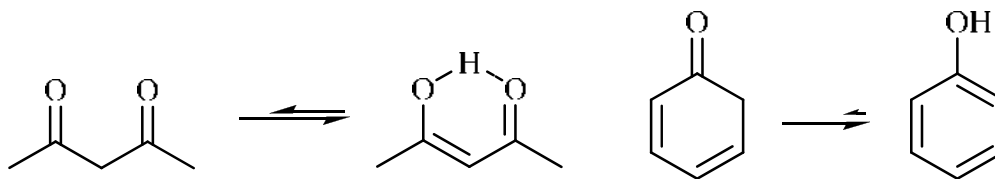
5.3.4 Tautomérie et énolisation

La **tautomérie** est définie par une interconversion réversible des isomères associés avec le mouvement d'électrons et d'un ou plusieurs atomes d'hydrogène. NE PAS CONFONDRE AVEC LA RÉSONANCE. Par exemple, l'**équilibre** qui existe entre la forme céto-énol d'un carbonyle ayant des hydrogènes en position α .

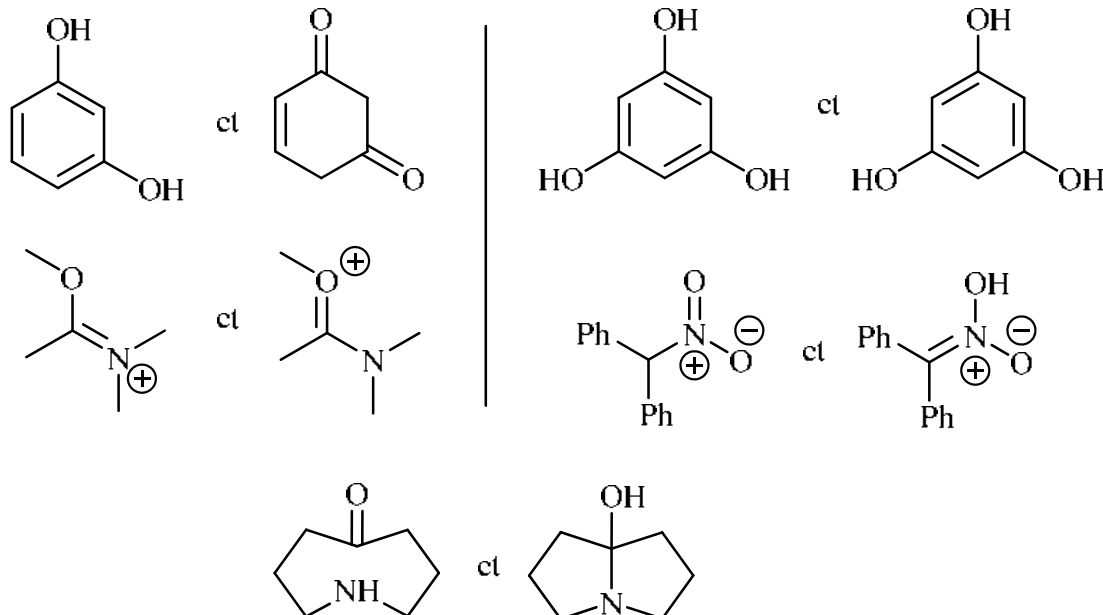


Dans ce cas l'équilibre est déplacé vers la forme cétone plus stable ($\text{C}-\text{C} + \text{C}-\text{H} + \text{C}=\text{O}$ est -360 kcal/mol alors que $\text{C}=\text{C} + \text{C}-\text{O} + \text{O}-\text{H}$ est -345 kcal/mol). Les 2 formes sont appelées **tautomères** et elles représentent des composés réels avec des temps de vie définis contrairement aux formes limites de résonance qui ne sont que des représentations limites d'un hybride.

Certains composés sont plus stables dans la forme énol que carbonyle. C'est le cas de l'acétoacétate d'éthyle qui existe principalement dans la forme énol (voir tableau 12.1 p. 400). C'est le cas aussi du phénol qui existe uniquement dans la forme énol dû à l'aromaticité du noyau benzénique. La résonance dans chaque cas augmente l'acidité des produits.



Exercice : Lesquelles de ces structures sont des formes de résonance et lesquelles sont des tautomères?

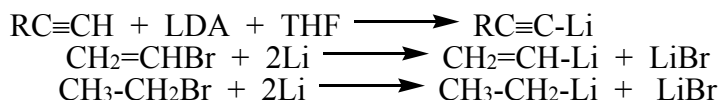


5.3.5 L'effet d'hybridation

L'acidité et la basicité d'un atome varient selon son hybridation. Plus une orbitale a de caractère «s», moins elle est énergétique. Il s'ensuit que l'énergie des orbitales hybrides diminue avec l'augmentation du caractère «s» de l'hybridation. Un anion dans une orbitale de moindre énergie étant plus stable, les composés carbonés ayant des orbitales sp seront plus acides que ceux avec des orbitales sp^2 ou sp^3 .



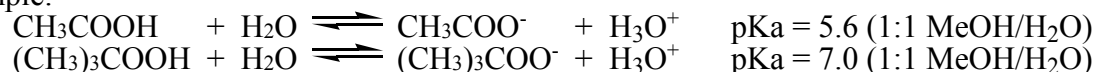
Généralement il est possible de déprotoner un alcyne directement avec une base forte comme le *n*-butyllithium ou le diisopropylamidure de lithium (LDA). Cependant, les anions vinyles et alkyles (sp^2 et sp^3) requièrent l'addition d'un métal comme le lithium, sodium, magnésium sur l'halogénure correspondant.



5.3.6 Les effets stériques

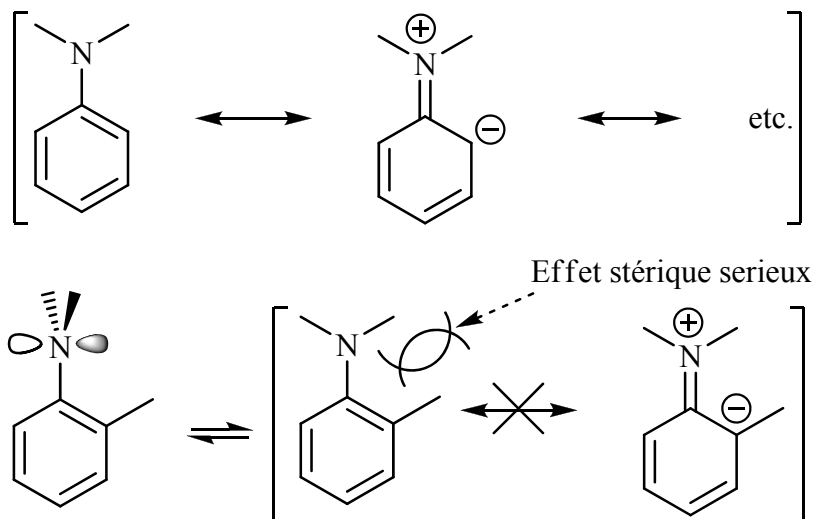
L'**effet stérique** est une interaction défavorable entre deux groupements due à la répulsion de leurs nuages électroniques. L'encombrement stérique diminue l'acidité ou la basicité soit en empêchant la solvatisation des ions, soit en empêchant la stabilisation par résonance.

Par exemple:

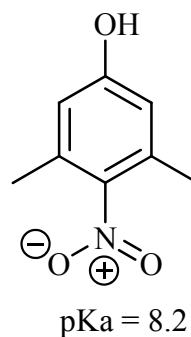
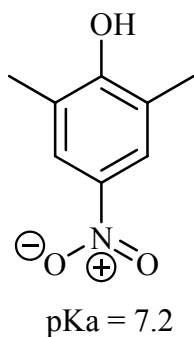


L'ordre de basicité des amines va comme suit: $2^\circ > 1^\circ > 3^\circ$ [$(\text{CH}_3)_2\text{NH} > \text{CH}_3\text{NH}_2 > (\text{CH}_3)_3\text{N}$]. Normalement, la présence de groupements alkyles donneurs augmente la basicité mais dans le cas des amines tertiaire, il y a trop d'encombrement stérique néfaste à la solvation des ions produits. D'ailleurs, comme preuve, la basicité de ces mêmes amines en phase vapeur (où il n'y a pas de solvation) suit la tendance prévue par l'effet inductif donneur des méthyles, i.e. $(\text{CH}_3)_3\text{N} > (\text{CH}_3)_2\text{NH} > \text{CH}_3\text{NH}_2$.

La *N,N*-diméthylaniline (toluidine) est six fois moins basique que l'*o*-méthyltoluidine parce que le méthyle en *ortho* empêche la molécule d'adopter une forme planaire. Il n'y a donc pas de résonance possible, ce qui rend le doublet d'électrons sur l'azote plus localisé, plus disponible, i.e. plus basique.

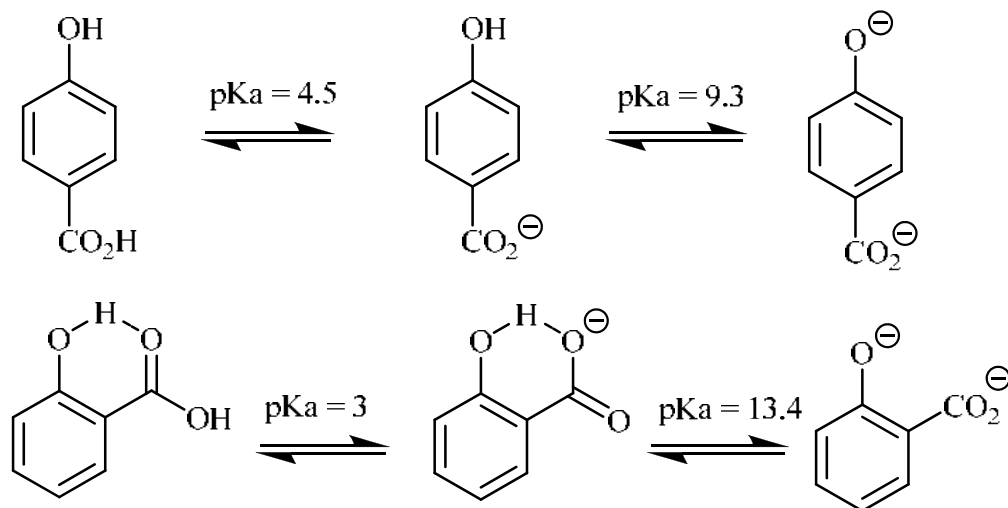


Exercice : Expliquez la différence d'acidité entre ces 2 composés.



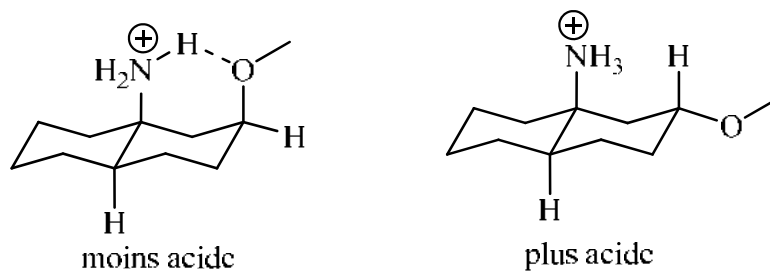
5.3.7 Effet des ponts hydrogènes

Un pont hydrogène est une interaction acide-base faible (~ 5 kcal / mol) entre un hydrogène (acide) et un hétéroatome électro-donneur (soit comportant une paire d'électrons libre comme l'oxygène, l'azote, etc.). L'action est stabilisante et va généralement contribuer à augmenter l'acidité d'un autre proton et diminuer sa propre basicité. L'exemple suivant démontre bien cet effet.



La première ionisation est facilitée dans l'isomère *ortho* puisque la base conjuguée est stabilisée par un pont hydrogène, ce qui n'est pas possible dans l'isomère *para*. La deuxième ionisation est plus difficile pour l'isomère *ortho* puisque le proton acide est stabilisé dans le pont hydrogène. De plus, il n'y a plus de possibilité de pont hydrogène dans la base conjuguée et les deux charges sont voisines, ce qui cause de sérieuses interactions électrostatiques.

Autre exemple:



CHAPITRE 6 : SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE AROMATIQUE

(Clayden, chapitre 23, pp. 589-597)

6.1 GÉNÉRALITÉS SUR LES MÉCANISMES

Afin de bien décrire les mécanismes de réaction, plusieurs précisions sont à apporter concernant le compte des électrons, leur déplacement, et l'identification des espèces qui pourraient réagir entre elles. Avec ces éléments, il deviendra beaucoup plus facile de comprendre les mécanismes, et même d'en proposer qui soient logiques et plausibles.

6.1.1 Valence et octet

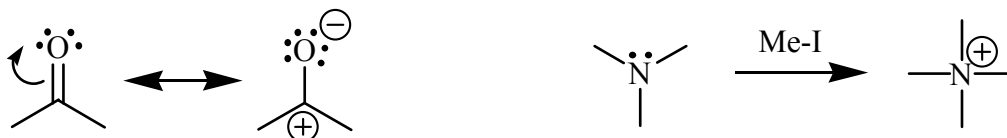
Afin de déterminer si les atomes d'une molécule seront chargés ou non lors d'une transformation, et aussi pour pouvoir avoir une idée des sites réactifs sur une molécule, il nous faut à tout prix vérifier la **valence** et la **règle de l'octet** pour chaque atome impliqué.

D'après le tableau périodique :

- L'hydrogène a 1 électron de valence
- Le carbone a 4 électrons de valence
- L'azote a 5 électrons de valence
- L'oxygène a 6 électrons de valence

La **valence** nous indique le nombre d'électrons qu'il faut retrouver autour de l'atome pour qu'il soit neutre. Ces électrons de valence, pour C, N et O, sont les électrons 2s et 2p. Un électron en moins résulte en une charge positive, alors qu'un électron en trop résulte en une charge négative. Les électrons de valence se comptent ainsi : a) dans un lien entre deux atomes, chaque atome participe au lien avec un de ses électrons de valence; b) dans un doublet d'électrons (paire d'électrons) non-liant sur un atome, les deux électrons du doublets appartiennent à cette atome et sont tous les deux comptés comme électrons de valence.

Exercice en classe : compter les électrons de valence et déterminer les charges sur toutes les espèces suivantes.



Cependant, seul le décompte des électrons ne nous permet pas de dire pourquoi le carbone du carbonyle est électrophile (en regardant la forme limite de résonance où il porte une charge positive) mais pas l'ammonium. Pourtant, ce dernier aussi porte une charge positive... Il nous faut aussi un autre outil, soit la règle de l'octet.

La **règle de l'octet** implique que les atomes (surtout de la deuxième rangée) ont tendance à compléter le remplissage de leurs orbitales s et p avec des électrons provenant de liens avec d'autres atomes, ou par réduction (ajout d'électrons sur un atome sans formation de lien). Une fois ces orbitales remplies, les

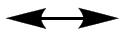
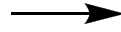
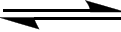
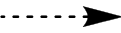


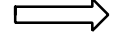

molécules sont généralement plus stables et sont telles que nous les rencontrons dans la nature. Pour savoir si un atome respecte la règle de l'octet, il nous faut compter tous les électrons entourant l'atome, pas seulement les électrons de valence. Ainsi, un doublet d'électrons non-liant comptera pour deux électrons, mais un lien entre l'atome concerné et un autre atome compte aussi pour deux électrons. Quand un atome ne respectera pas la règle de l'octet, il aura habituellement tendance à réagir avec une paire d'électrons d'un autre atome pour former des liens et compléter son octet.

Exercice : reprendre les espèces du schéma précédent et regarder si les atomes respectent la règle de l'octet. Dire pourquoi le carbone du carbonyle est électrophile, mais pas l'azote de l'ammonium.

D'après l'exemple ci-haut, une charge positive ne veut pas nécessairement dire que nous sommes en présence d'un électrophile. De plus, en regardant la forme limite du carbonyle qui ne comporte pas de charges, on s'aperçoit qu'il n'est pas nécessaire d'avoir des charges pour être en présence d'un électrophile. Cependant, les formes limites de résonance deviennent très importantes pour comprendre le comportement nucléophile ou électrophile d'une molécule.

6.1.2 Flèches

Utiliser le bon type de flèche est crucial pour un mécanisme précis. Voici les cinq types de flèches rencontrées en chimie organique :

- a)  entre les formes limites de résonance d'une molécule
- b)  indique une transformation (réaction) irréversible
- c)  indique un équilibre entre les molécules
- d)  indique une réaction potentielle (pas encore réalisée)
- e)  indique le déplacement d'une paire d'électrons
- f)  indique le déplacement d'un seul électron (radical)
- g)  indique une rétrosynthèse (sens inverse de )

Il est important de faire la distinction entre ces flèches et de savoir quand les employer. Nous utiliserons surtout les flèches a, b, c et e pour ce cours.

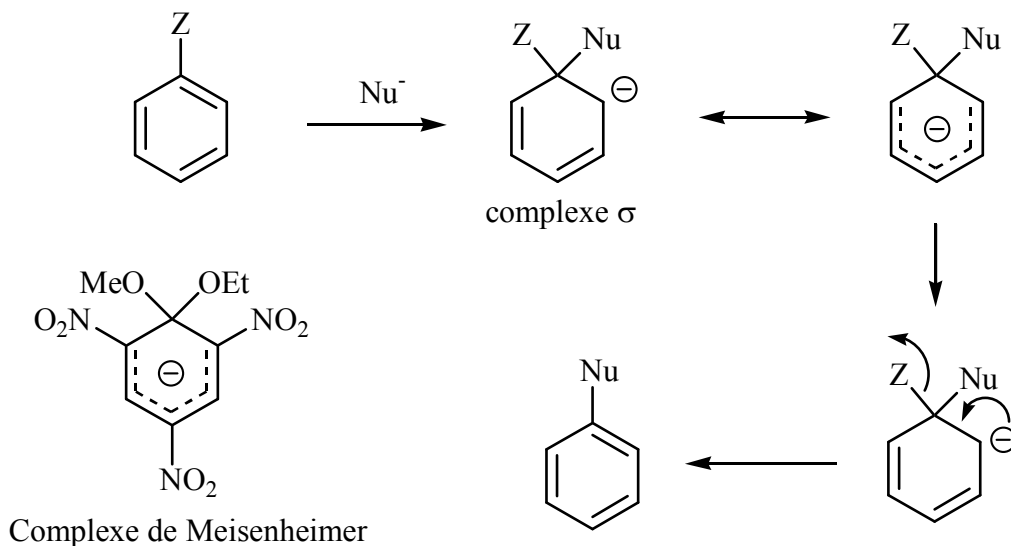
6.1.3 Trucs de base

Les réactions en chimie organique peuvent, pour une très grande part, être regroupées en deux types : les **réactions acide-base** et les **réactions nucléophile-électrophile**. Pour le premier type, il suffit de reconnaître quelle molécule est la plus acide et laquelle est la plus basique afin d'écrire un mécanisme plausible. Ce type (acide-base) est plus ou moins inclus dans les réactions nucléophile-électrophile, si on considère que la base est un nucléophile et que le proton est un électrophile. Cependant, dans une réaction acide-base, on ne génère habituellement pas de lien covalent entre les deux espèces, ce qui est le cas pour les réactions nucléophile-électrophile.

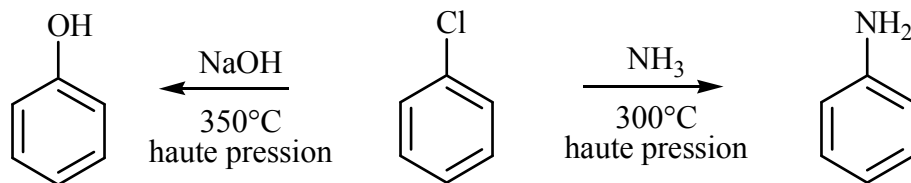
Pour les réactions entre un nucléophile et un électrophile, il faut d'abord identifier quelle molécule joue quel rôle (électrophile ou nucléophile). Comme les noms l'indiquent, un électrophile aime («phile») les électrons. Un **électrophile** portera donc une charge positive, entière ou partielle (qui peut être déterminée d'après les formes limites de résonance), et aura tendance à réagir avec une paire d'électrons pour combler son octet, impliquant généralement la création de nouveaux liens. Le nucléophile, ce son côté, aime les noyaux. Or les noyaux sont chargés positivement (neutrons + protons), et donc un **nucléophile** aura tendance à attaquer une molécule portant une charge positive, entière ou partielle. Cette attaque se fait par le biais d'une paire d'électrons que le nucléophile porte et qui servira à fabriquer le lien covalent entre le nucléophile et l'électrophile. Les flèches indiqueront toujours le déplacement des électrons, du site nucléophile vers le site électrophile.

6.2 LE MÉCANISME D'ADDITION-ÉLIMINATION

Les noyaux benzéniques servent d'électrophiles lors de la substitution nucléophile aromatique. Il est possible pour un nucléophile de s'ajouter sur un noyau aromatique pour donner un intermédiaire chargé négativement. Cette réaction est beaucoup plus difficile que la réaction avec un électrophile puisque les noyaux benzéniques sont en général riches en électrons. Le composé aromatique doit être substitué avec un groupement partant Z qui sera éjecté après l'addition sinon la réaction n'a pas lieu. Ce mécanisme porte le nom **d'addition-élimination**. Les hydrures (H^-) ne sont pas de bons groupements partants. Certains complexes σ ont été isolés et caractérisés sous forme de sels. C'est le cas du complexe de Meisenheimer obtenu par addition de l'éthanoate de sodium sur la trinitroanisole.

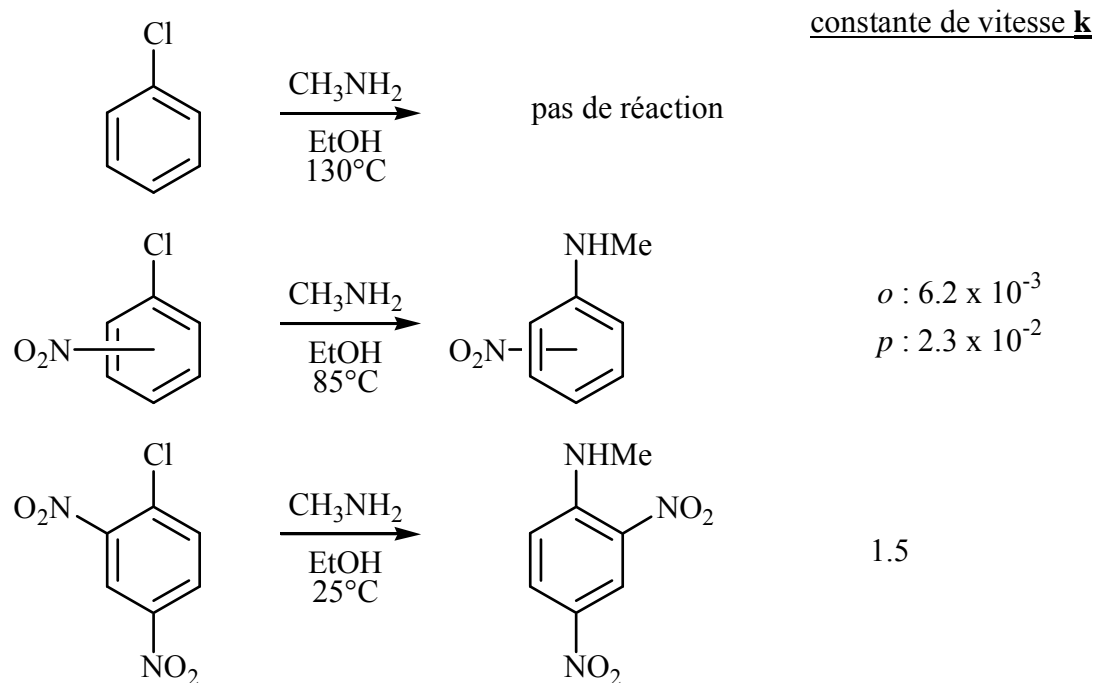


La préparation du phénol et de l'aniline se faisait industriellement par SNA à partir du chlorobenzène. Il faut chauffer à 300-350°C sous haute pression. Cependant, le mécanisme de réaction (*via* un benzyne) n'est pas le même que décrit ci-haut pour ces benzènes non-activés (sera vu en chimie organique III).

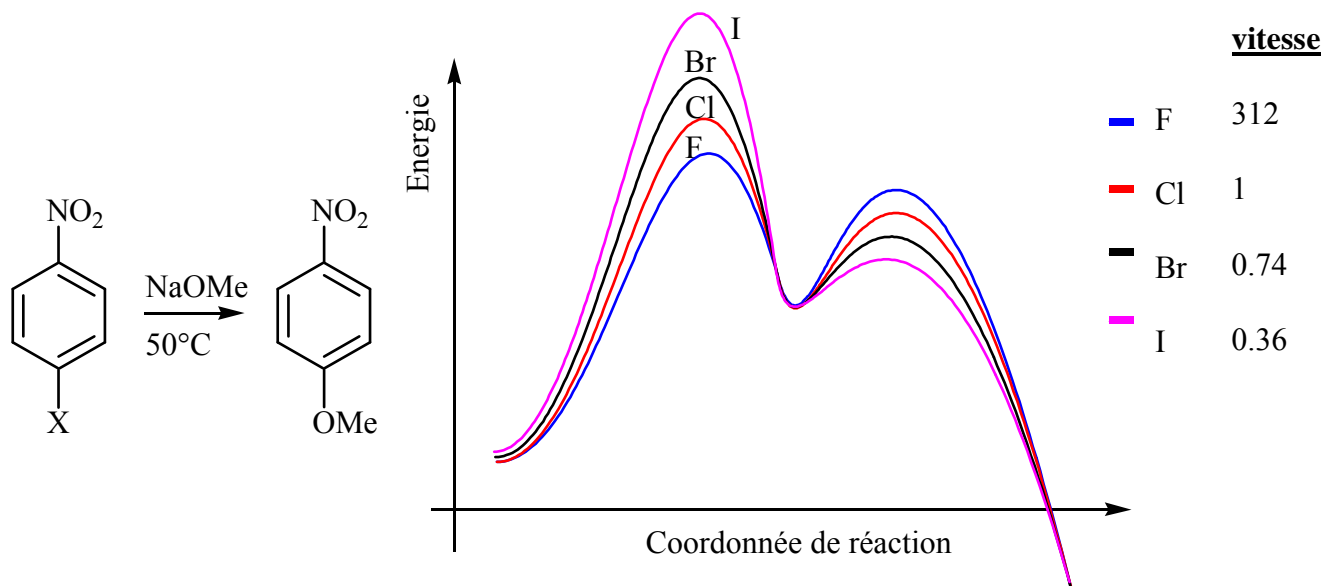


Le mécanisme d'addition-élimination est clairement démontré pour les substrats aromatiques substitués avec un groupement électro-attracteur (en plus du groupement partant). En effet, un groupement

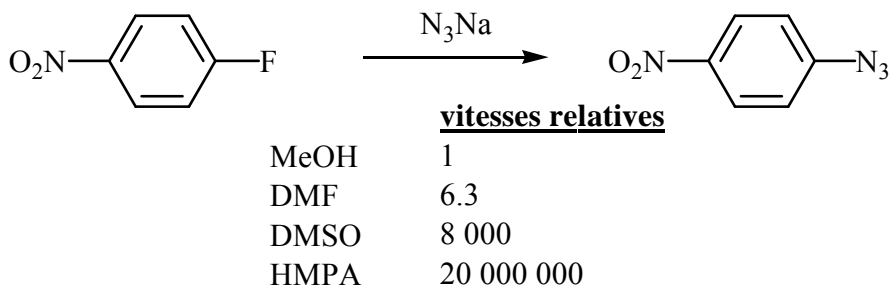
électroattracteurs augmente considérablement la vitesse de la réaction alors que les groupement donneur la diminuent. Ceci est consistant avec un mécanisme où l'étape lente est l'addition du nucléophile, c'est à dire la formation de l'anion intermédiaire.



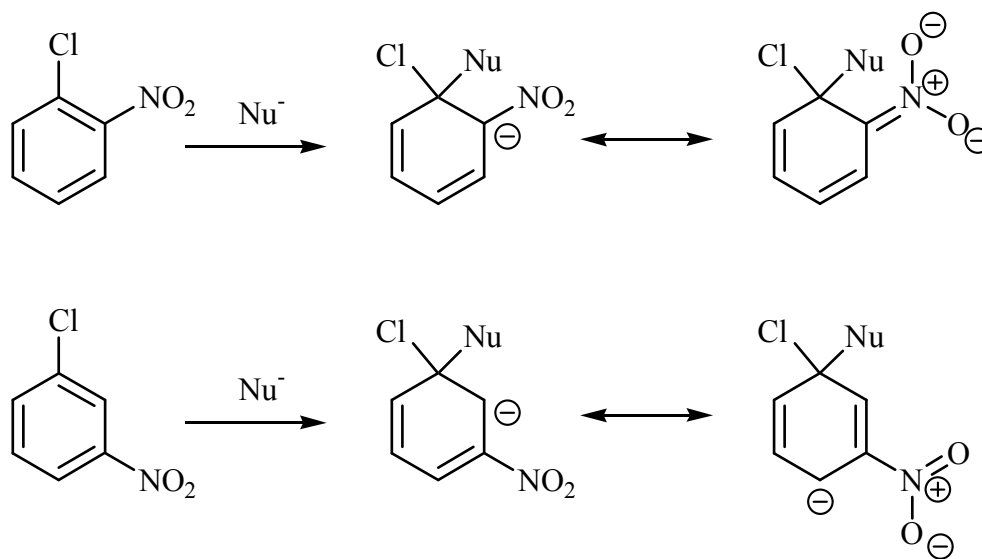
Le fait que la vitesse de la réaction augmente avec l'augmentation de l'électronégativité du groupement partant vient confirmer l'hypothèse que l'attaque du nucléophile constitue l'étape déterminante de la réaction. La réaction avec le fluor est plus rapide qu'avec l'iode qui est pourtant meilleur nucléofuge. Cependant, le fluor, grâce à son électronégativité, appauvrit le noyau aromatique beaucoup plus que l'iode ne peut le faire. Il a donc pour effet d'augmenter la vitesse d'attaque du nucléophile et, par le fait même, d'augmenter la vitesse globale de la réaction. Ceci montre bien que l'étape d'attaque du nucléophile est déterminante alors que l'étape du départ du nucléofuge n'entre pas dans le calcul de la vitesse globale. Pour raison de comparaison dans le graphique suivant, tous les complexes σ ont été placés à la même énergie. Il est ainsi plus facile de comparer les états de transitions de chaque étape.



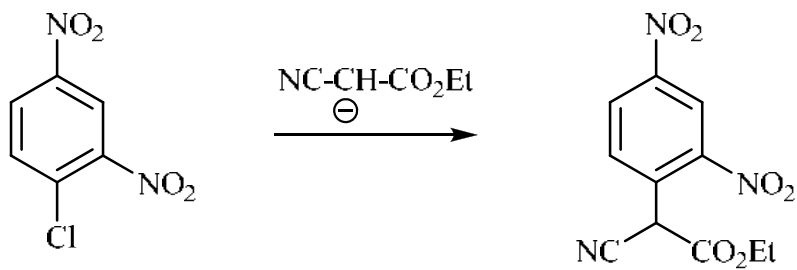
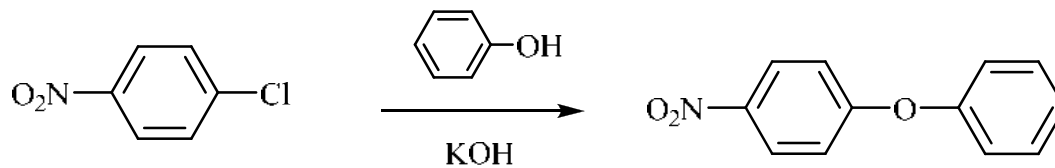
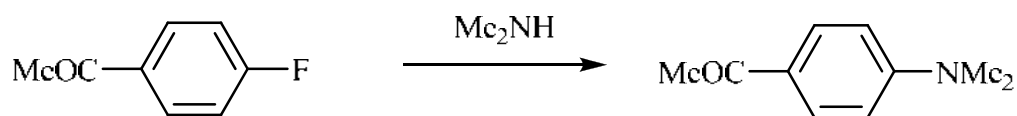
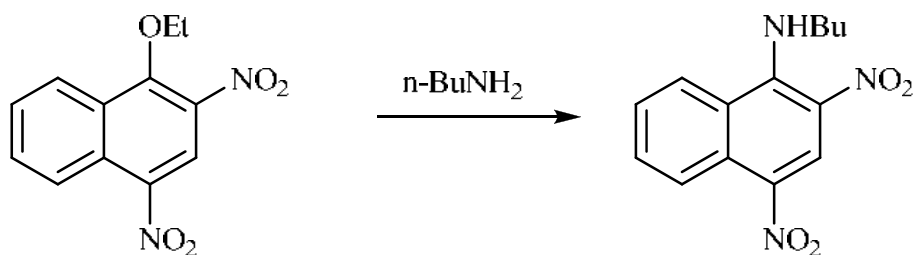
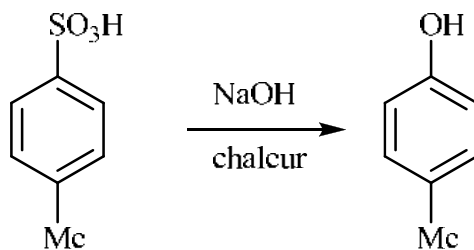
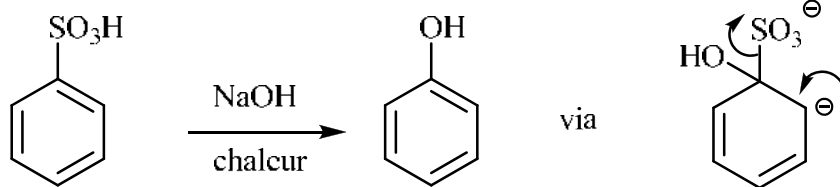
Les solvants polaires vont grandement augmenter la vitesse des réactions de SNA. Ainsi, le déplacement du fluor par l'ion azoture fonctionne 20 millions de fois plus vite dans le solvant HMPA que dans le méthanol!

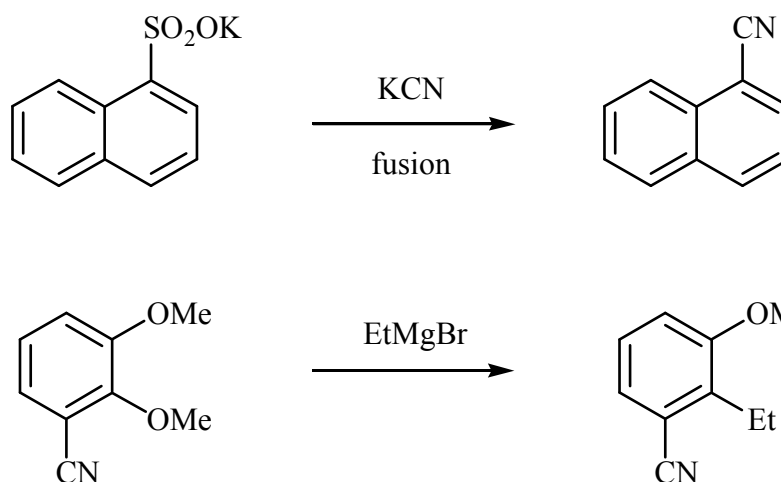


Il faut noter que les positions *ortho* et *para* sont activées par les groupements électroattracteurs (par résonance) ce qui n'est pas le cas de la position *méta*. Cette dernière position est tout de même activée par rapport aux noyaux aromatiques non substitués puisque l'effet inductif du groupement électroattracteur réduit la densité électronique sur le noyau aromatique. Les groupements électroattracteurs désactivent légèrement la position *ortho* par rapport à la position *para* par encombrement stérique. Deux ou trois groupes électroattracteurs aux positions *ortho* et/ou *para* vont activer le noyau aromatique de façon cumulative.

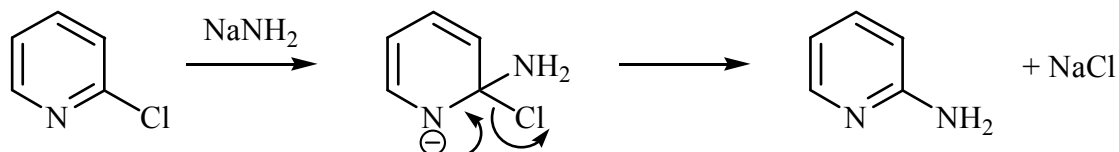


Plusieurs types de nucléophiles peuvent participer à la SNA. La plupart du temps, le nucléofuge est un halogène mais il peut également s'agir du cyano, ou du nitro (NO₂). Puisque l'étape lente est l'attaque du nucléophile, même de faibles nucléofuges comme -OR, -F et -SO₃⁻² peuvent être utilisés. Les groupements comme -NR₂ et -H ne fonctionnent pas car ils sont de trop pauvres nucléofuges (sauf dans certains cas exceptionnels dont nous ne discuterons pas). Les groupes électroattracteurs susceptibles d'activer un phényle pour la SNA sont les nitros, les carbonyles, les cyanos et les sulfones. Cependant, la réaction d'addition directement sur le groupement attracteur de même que la substitution *ipso* du groupement partant peuvent parfois causer la formation de produits secondaires. D'ailleurs, la fabrication du phénol se fait efficacement à partir de l'acide benzènesulfonique par substitution *ipso*. L'acide sulfonique sert d'activant et de nucléofuge en même temps. Les carbonyles sont sensibles aux attaques nucléophiles et peuvent empêcher complètement ou partiellement la réaction de SNA en réagissant directement avec le nucléophile.

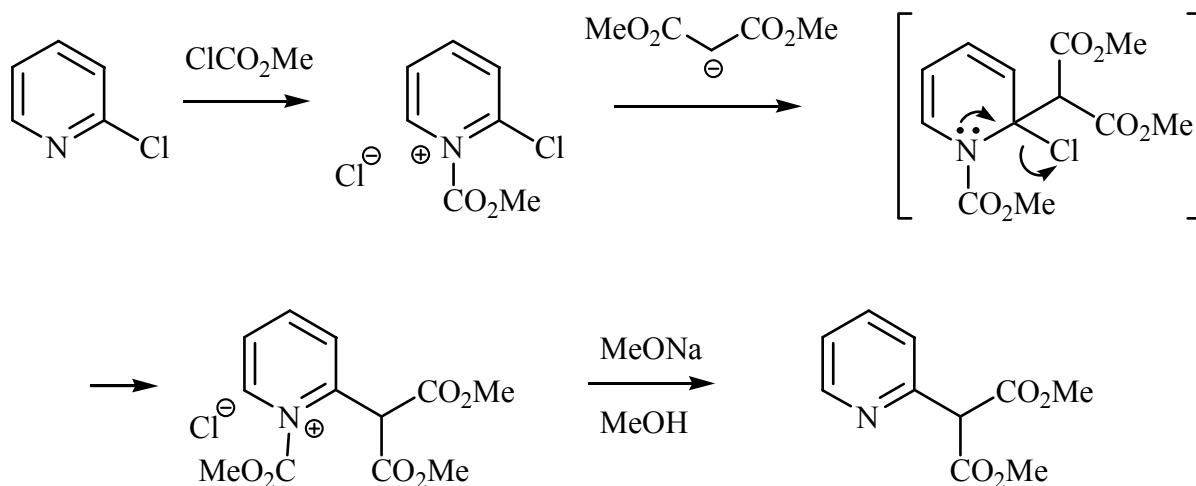




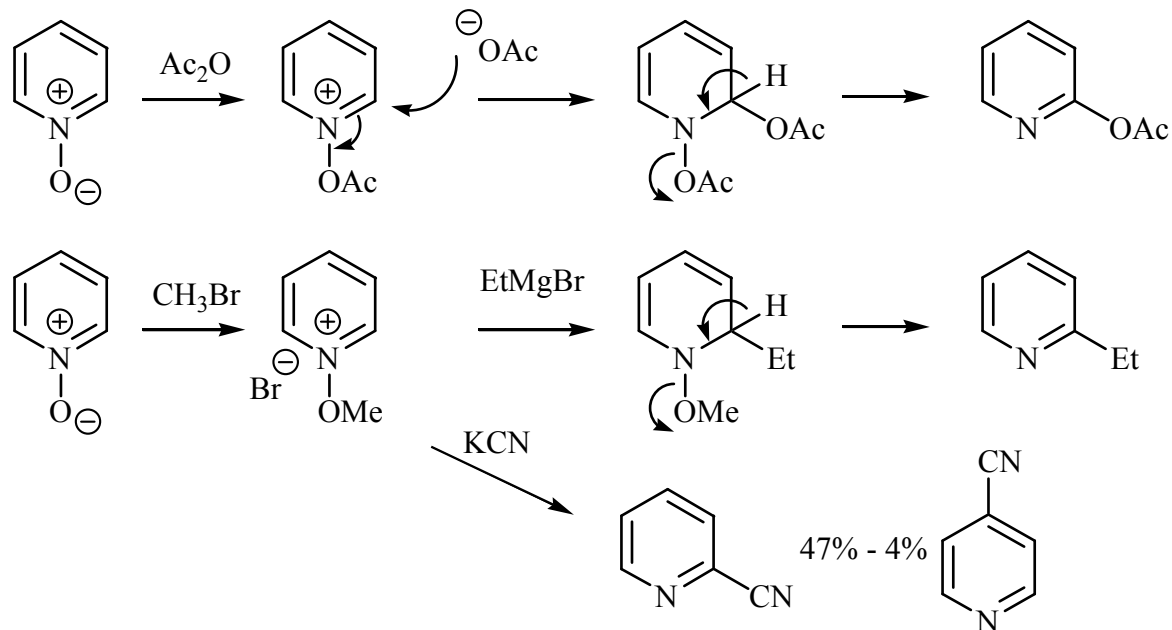
Le cycle pyridine contient un azote électronégatif suffisamment activant pour que la substitution nucléophile ait lieu avec des nucléophiles moins réactifs. Par exemple, l'ammoniaque remplace un chlorure sur la pyridine non-activée par un mécanisme d'addition-élimination ce qui contraste beaucoup avec la substitution nucléophile sur les cycles benzéniques, où il faut habituellement un noyau activé.



L'activation du cycle pyridine en substituant ou en oxydant l'azote permet la substitution par des nucléophiles plus doux comme les méthylènes activés. Par exemple, lorsque la 2-chloropyridine est d'abord activée en transformant l'azote en amide (ClCO_2Me), l'anion du diméthylmalonate attaque en *ortho* et le chlore est ensuite éliminé. L'amide du produit de substitution peut ensuite être hydrolysé facilement avec le méthanoate de sodium.



Les oxydes de pyridinium subissent la SNA via un mécanisme différent. L'oxyde est d'abord transformé en groupement acétate puis le nucléophile attaque la position *ortho* ou *para*. L'élimination du groupement partant acétate produit la pyridine substituée et la réaromatisation du système constitue la force motrice de cette réaction. Même un groupement éther ordinaire (-OR) peut servir de nucléofuge dans cette réaction.

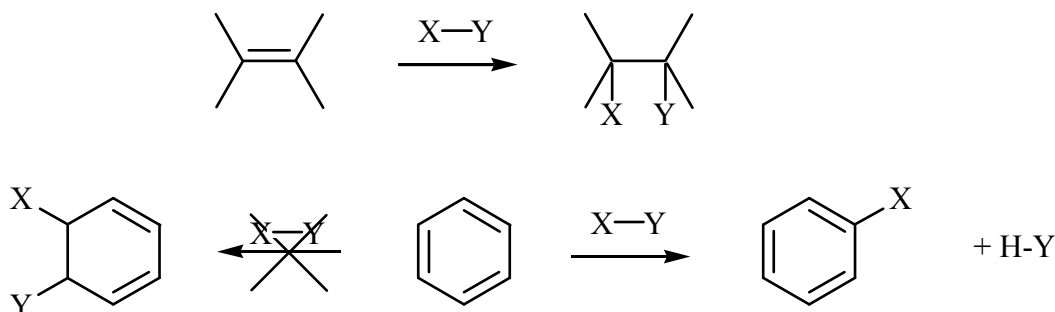


Exercices : problèmes numéros 8.3f et 8.4o,p du chapitre 8 des notes de cours. Aussi, Clayden, chapitre 23, numéros 7, 8b, 9 et 14b.

CHAPITRE 7: SUBSTITUTION ÉLECTROPHILE AROMATIQUE

(Clayden, Chapitre 22, pp.547-571)

Contrairement aux alcènes et alcyne, les composés aromatiques réagissent avec des électrophiles puissants pour donner lieu à de la substitution plutôt que de l'addition. La raison principale est la régénération de l'aromaticité du système qui autrement serait perdue par la réaction d'addition. L'aromaticité représente une trentaine de kcal/mol ce qui est une force motrice énorme.



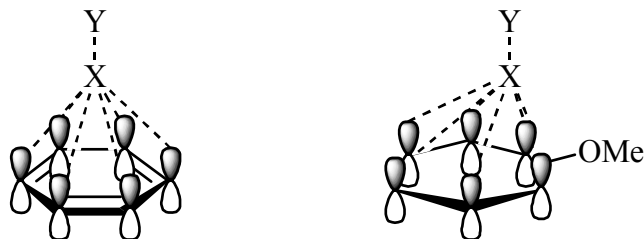
La substitution d'un proton aromatique par une foule d'hétéroatomes ou par le carbone est une réaction très générale:



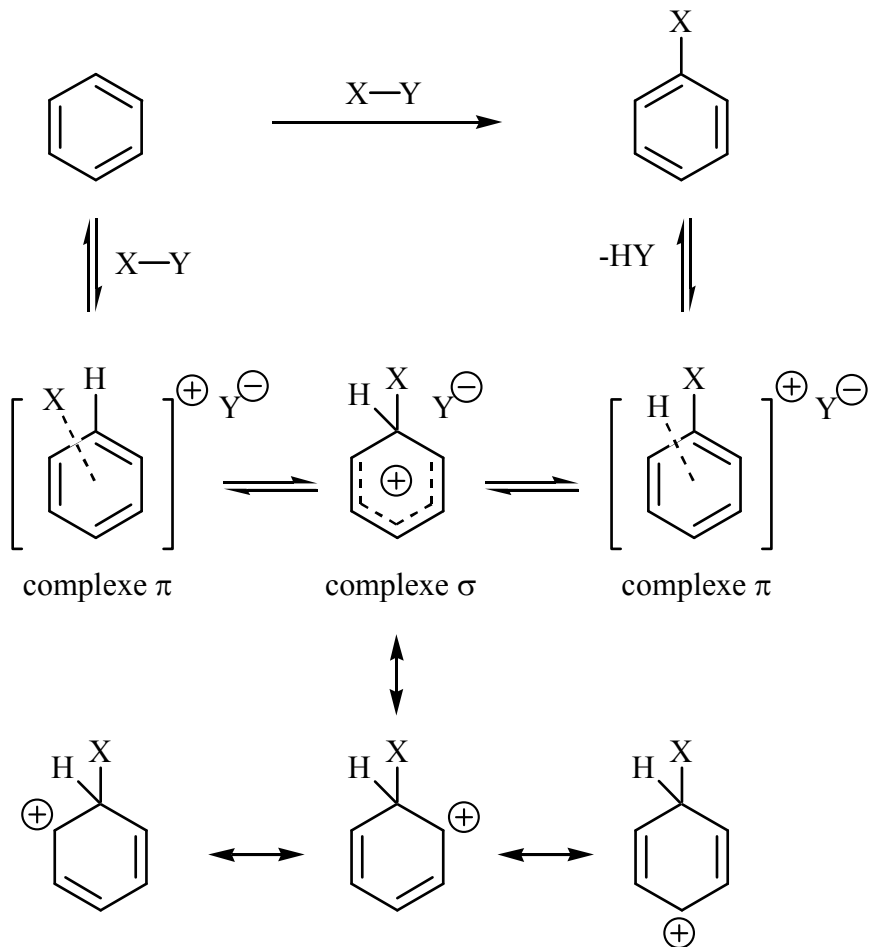
Les cycles aromatiques ne réagissent qu'avec de puissants électrophiles. Par exemple, le brome ou le chlore ne sont pas suffisamment réactifs et requièrent la présence d'acides de Lewis (AlBr_3 ou AlCl_3) alors que l'addition du brome ou du chlore sur les alcènes isolés est instantanée, même sans additif. Cependant, plus le cycle aromatique est riche en électrons, plus il réagira vite avec un électrophile. Le phénol, par exemple, réagit avec le brome sans additif. De plus, il subit trois bromations et il est difficile d'arrêter la réaction après une ou deux bromations. Les groupes accepteurs d'électrons sont désactivants et ralentissent la substitution en diminuant la densité électronique du noyau aromatique. Par exemple, le nitrobenzène subit la nitration 10 fois moins vite que le benzène. Les groupes électroattracteurs par induction ralentissent aussi la réaction de substitution spécialement le fluor et les sels d'ammonium quaternaires.

7.1 MÉCANISME ET COMPLEXES

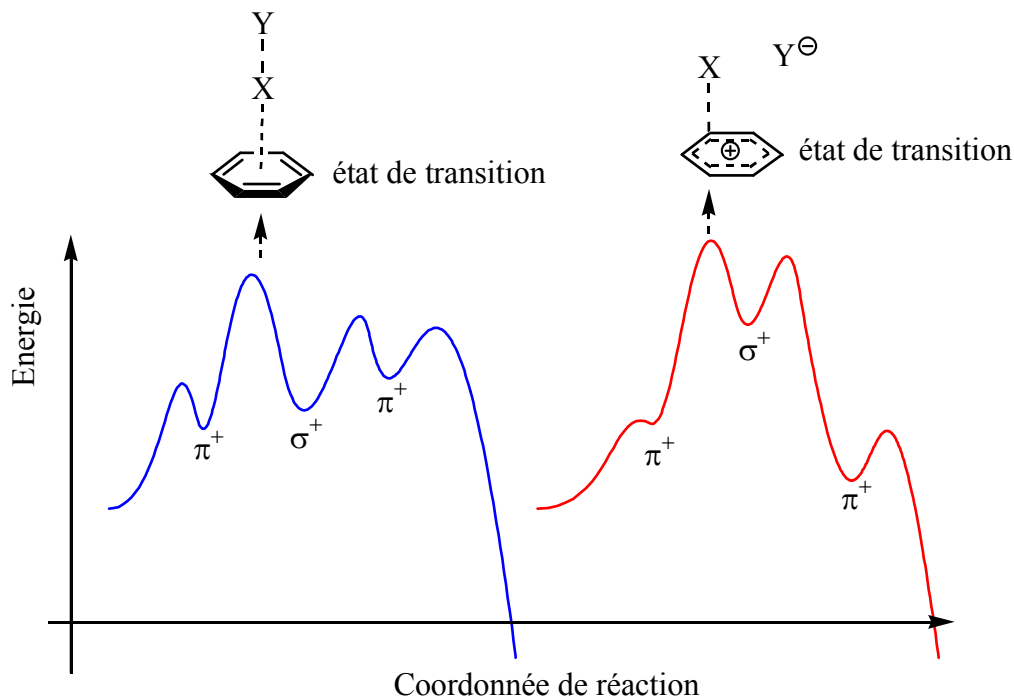
La substitution électrophile aromatique procède le plus souvent par un chemin réactionnel présentant plusieurs intermédiaires. L'attaque initiale sur le cycle benzénique est perpendiculaire au plan du cycle et souvent en plein centre. Évidemment, sur des noyaux aromatiques non-symétriques, l'électrophile peut être déplacé vers un côté du cycle soit par répulsion stérique ou électronique.



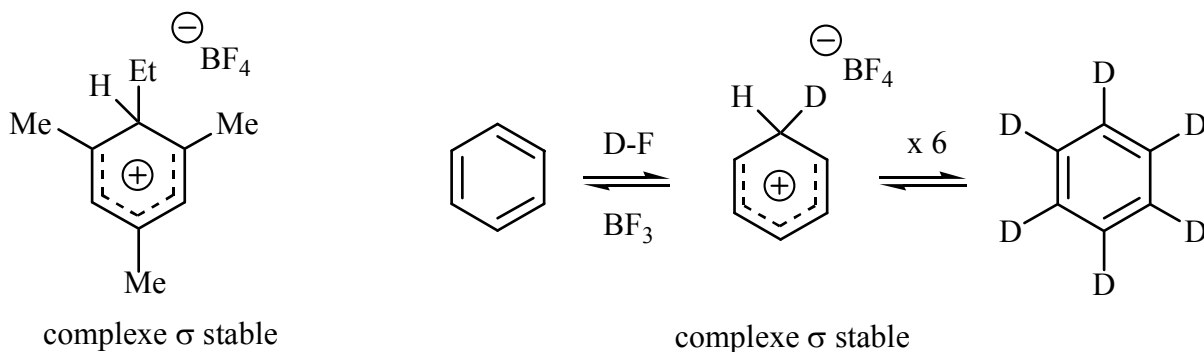
Il se forme d'abord un complexe π qui se transforme ensuite en un complexe σ puis en un autre complexe π et enfin en produit final de la réaction.



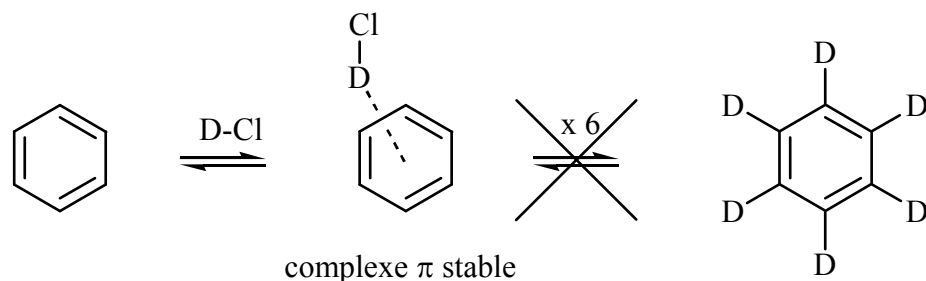
L'allure de la courbe énergétique dépend de la stabilité des complexes. Dans de rares cas, le complexe π est moins stable que le complexe σ et n'apparaît que pour une courte durée. La formation du complexe π , dans ces cas là, constitue l'étape déterminante. On dit alors que l'état de transition ressemble au complexe π ayant donc une charge diffuse sur tout le noyau. La vaste majorité des cas présentent un complexe π transitoire qui mène au complexe σ de moindre stabilité (voir diagramme ci-bas). L'état de transition de l'étape déterminante possède une charge positive partielle et se situe alors près du complexe σ . C'est dans ces cas là que la réaction sera la plus sélective (voir plus loin). Parmi ces cas, il peut y avoir des états de transition qui ressemblent beaucoup au complexe- σ (état de transition tard, Figure à droite) ou un peu moins (état de transition plus tôt, Figure à gauche). C'est dans les cas où l'état de transition est tard que la sélectivité est la meilleure puisque la charge partielle est plus développée.



Il y a même certains complexes σ qui ont été isolés, par exemple lors de l'alkylation du mésitylène par le fluoroborate de triéthoxyxonium. De plus, lorsque HF + BF₃ sont ajoutés au benzène il se forme un complexe coloré qui conduit l'électricité. Si DF est utilisé au lieu de HF, il y a échange des protons benzéniques pour des atomes de deutérium. Ceci confirme la présence d'un intermédiaire complexe σ chargé.



La réaction du benzène avec l'acide chlorhydrique (HCl) est bien différente. D'abord il se forme bel et bien un complexe entre une molécule d'acide chlorhydrique et une molécule de benzène mais celui-ci n'est pas coloré et il ne conduit pas l'électricité. Il ne se produit pas d'échange avec le DCl. Il s'agit donc d'un complexe π . L'interaction entre le benzène et HCl est faible et n'entraîne pas la dissociation entre H et Cl. Dans ces conditions, la substitution ne se produit pas. L'ion argent et le chlore (Cl₂) à basse température donnent des complexes π stables avec plusieurs composés aromatiques qui ne conduisent pas à la substitution.

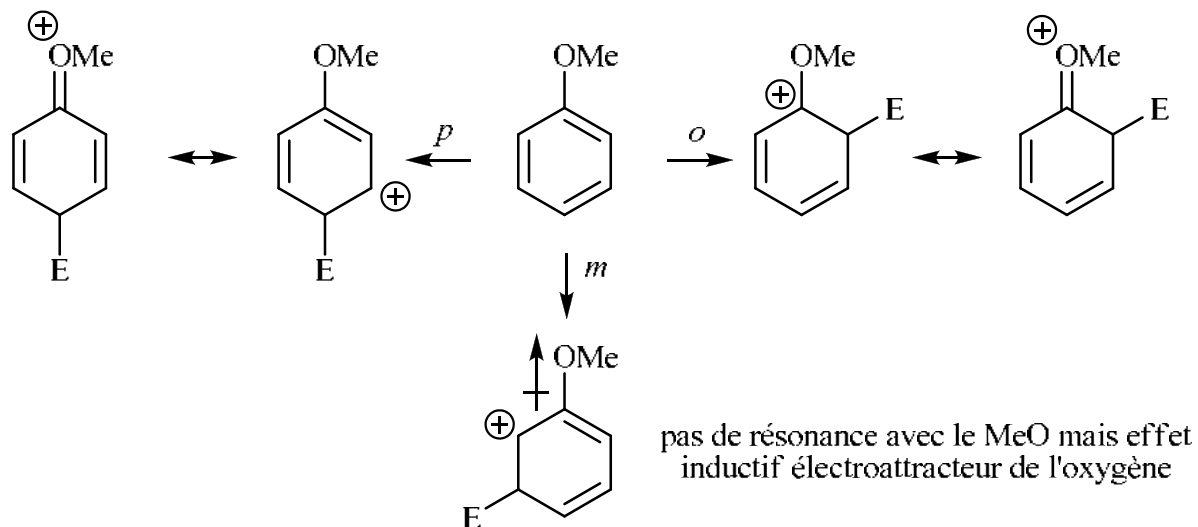


La stabilité du complexe π ou σ dépend aussi de la nature du cycle aromatique. Certains complexes π , comme avec l'argent par exemple, sont formés entre deux carbones bien particuliers du cycle aromatique alors qu'avec Br_2 , l'atome de brome se situe en plein centre du noyau benzénique. Le tableau suivant montre bien que la formation des complexes π stables n'influence pas la vitesse réactionnelle globale puisque l'état de transition de l'étape déterminante se situe entre le complexe π et le complexe σ . Par exemple, les méthyles sur le benzène augmentent la vitesse de bromation en augmentant la stabilité du complexe σ alors qu'ils ne stabilisent pas du tout le complexe π . Ceci est compréhensible puisque le complexe σ est chargé alors que le complexe π ne l'est pas. La stabilisation par induction des méthyles se fait donc sentir beaucoup plus au niveau du complexe σ où la charge positive est bien développée.

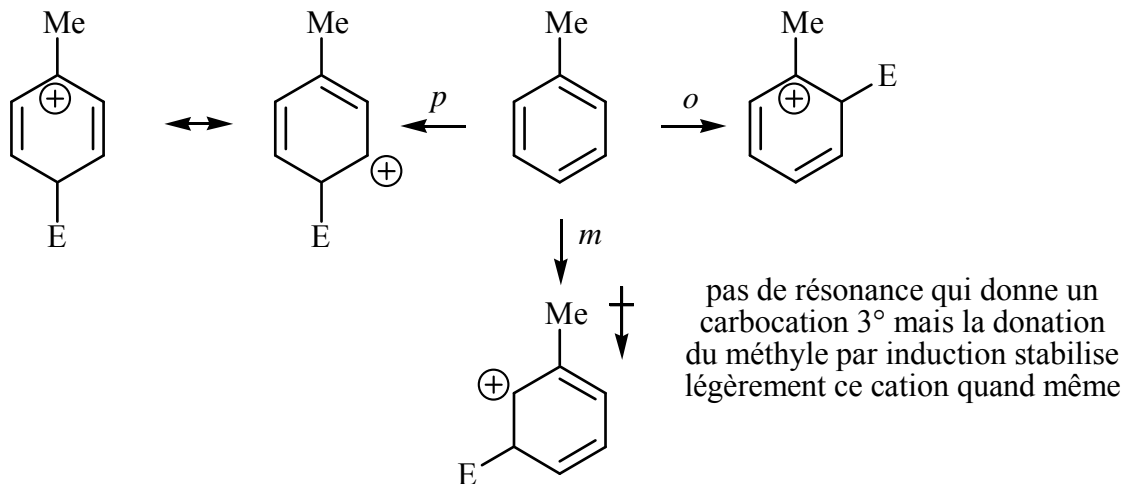
Dérivé du benzène	Vitesse relative de bromation	Stabilité relative du complexe σ	Stabilité relative du complexe π
Benzène	1	1	1
Toluène	605	7	1,51
1,4-Diméthylbenzène	2 500	11	1,65
1,2-Diméthylbenzène	5 300	12	1,85
1,3-Diméthylbenzène	514 000	290	2,06
1,2,4-Triméthylbenzène	1 520 000	700	2,23
1,2,3-Triméthylbenzène	1 670 000	770	2,40
1,2,3,4-Tétraméthylbenzène	11 000 000	4 400	2,68
1,3,5-Triméthylbenzène	189 000 000	145 000	2,60
1,2,3,5-Tétraméthylbenzène	420 000 000	178 000	2,74
Pentaméthylbenzène	810 000 000	322 000	---

7.2 POUVOIR DE DIRECTION O,M ET P

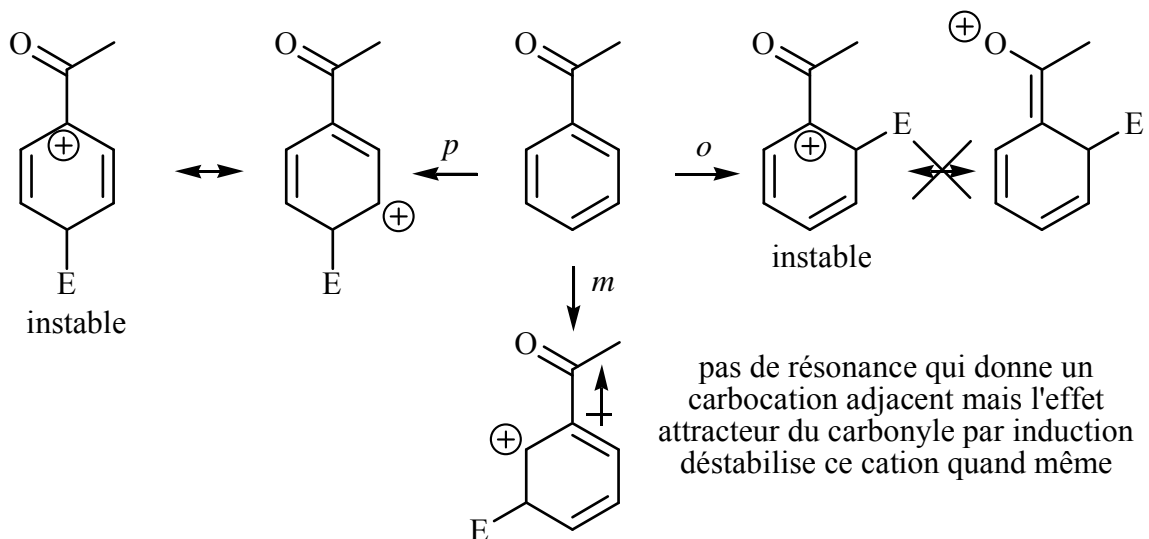
En regardant le mécanisme général de la SEA on comprend pourquoi certains groupes sont *ortho*, *para*-orienteurs alors que d'autres dirigent en *méta*. Mais en fait, ce pouvoir de direction dépend de plusieurs facteurs: les substituants présents sur le noyaux aromatique, l'électrophile, la température et le solvant. Les groupements électrodonneurs capables de résonance sont fortement *o*- et *p*-orienteur. L'attaque de l'électrophile en *ortho* ou *para* crée une charge positive qui peut être stabilisée par résonance avec le groupement électrodonneur.



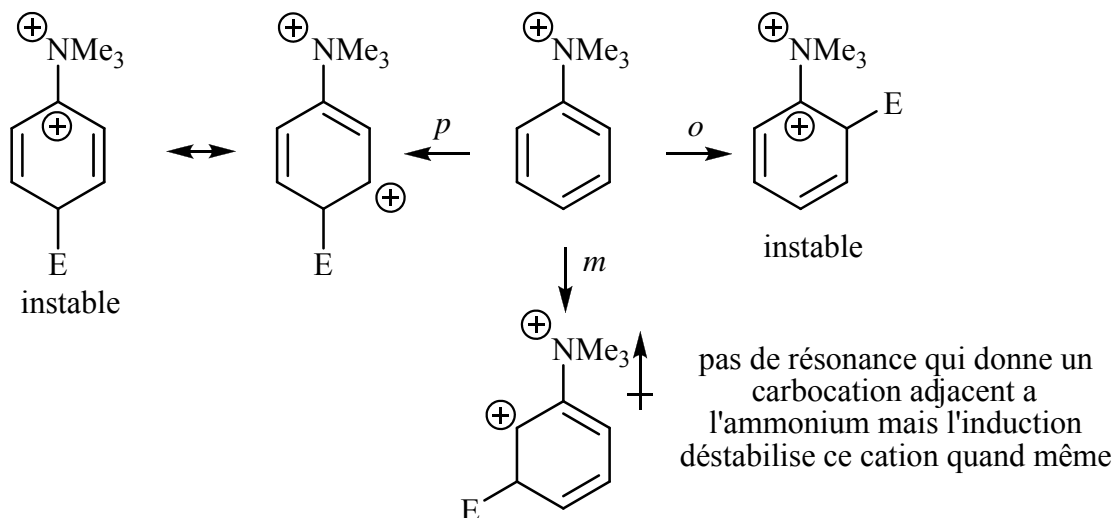
Les groupes électrodonneurs par induction, tels que les alkyles, activent les positions *ortho* et *para* parce qu'une des formes de résonance place la charge positive qui résulte de l'attaque de l'électrophile sur un carbone tertiaire plutôt que secondaire. L'attaque de la position *mé*ta crée un carbocation qui ne peut jamais se retrouver à cette position.



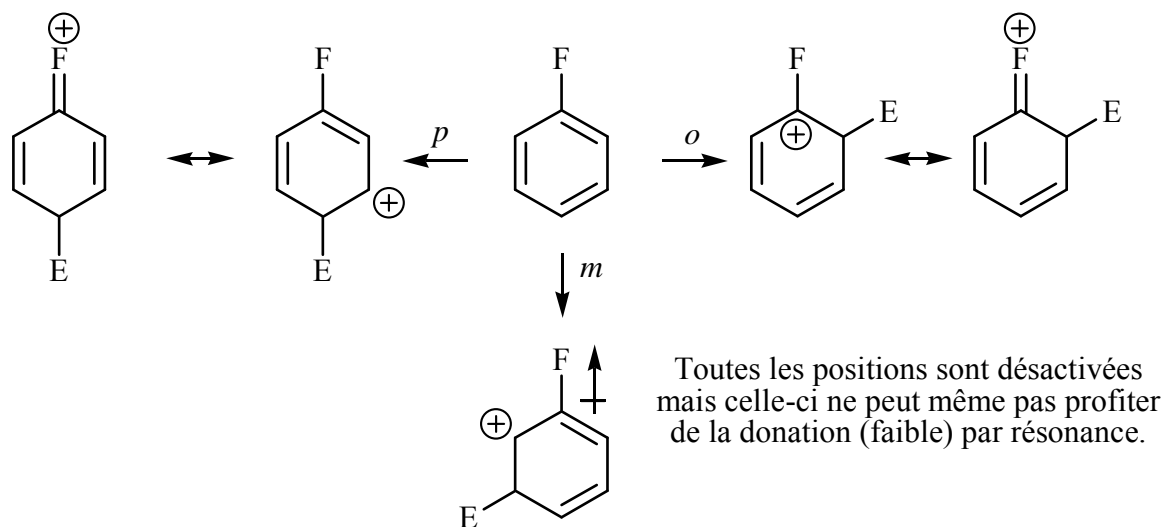
Les groupes électroattracteurs par résonance, tels que les carbonyles, les nitriles, les nitros, les sulfones désactivent toutes les positions mais plus particulièrement les positions *ortho* et *para* parce qu'une des formes de résonance place la charge positive qui résulte de l'attaque de l'électrophile sur le carbone qui porte le groupement électroattracteur. L'attaque de la position *mé*ta crée un carbocation qui ne peut jamais se retrouver à cette position. Cette position est tout de même désactivée par l'effet inductif du groupement électroattracteur.



Les groupes électroattracteurs par induction et incapables de résonance, tels que les sels d'ammonium quaternaires, désactivent toutes les positions mais plus particulièrement les positions *ortho* et *para* pour la même raison que précédemment. La position *méta* est tout de même désactivée par l'effet inductif du groupement attracteur.



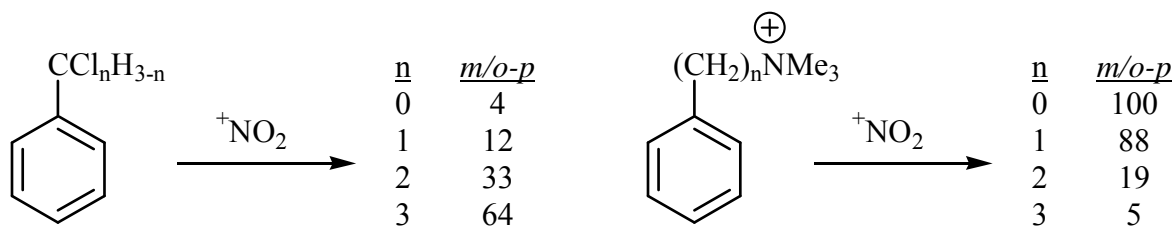
Les halogènes représentent un groupe qui fait exception aux règles mentionnées ci-haut. Ceux-ci sont fortement attracteurs par effet inductif, cependant, ils sont capables de donation d'une paire d'électrons par résonance. Normalement, leur effet inductif l'emporte et ceci se voit bien du fait que la réaction de substitution électrophile aromatique sur les halobenzènes est beaucoup plus lente que sur le benzène. Mais il se trouve que la position *méta* est beaucoup plus désactivée que les autres positions puisque la donation d'une paire d'électrons n'est possible que lors des attaques *ortho* et *para*.



7.2.1 Sélectivité *m* vs *o-p*.

Voyons d'abord les facteurs qui influencent la sélectivité entre les positions *m* vs *o* et *p*. En général, cette sélectivité augmente avec le caractère de charge positive de l'état de transition. Plus l'état de transition ressemble au complexe- σ , plus la sélectivité est forte. Aussi, un solvant polaire favorise la formation du complexe- σ puisque les solvants polaires stabilisent les espèces chargées par solvation. Une stabilisation du complexe- σ résultera donc en une réaction généralement plus rapide.

Un grand nombre de groupements π -donneurs ont un effet σ -attracteur inductif qui déstabilise toutes les positions; on l'appelle le facteur -I. L'effet inductif attracteur (-I) tombe rapidement avec la distance mais augmente avec l'électronégativité et le nombre d'hétéroatomes. Par exemple le nombre de chlore sur les chlorotoluènes est directement relié à la sélectivité *m* versus *o-p* de leur nitration. Avec un seul chlore, le groupement monochloroalkyle est encore légèrement donneur et favorisera la formation des isomères *o-p*. Par contre, la trichlorotoluène donne jusqu'à 64% de l'isomère *méta*. Le groupe triméthylanilinium dirige la nitration à 100% vers l'isomère *méta* mais au fur et à mesure que la distance augmente entre le groupe ammonium et l'aryle cette sélectivité diminue pour finalement tomber à 5% à 3 carbones de distance.

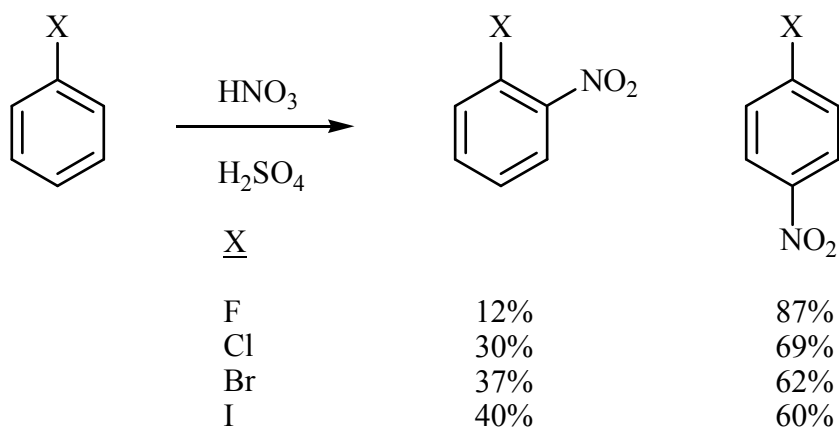


7.2.2 Sélectivité *o* vs *p*.

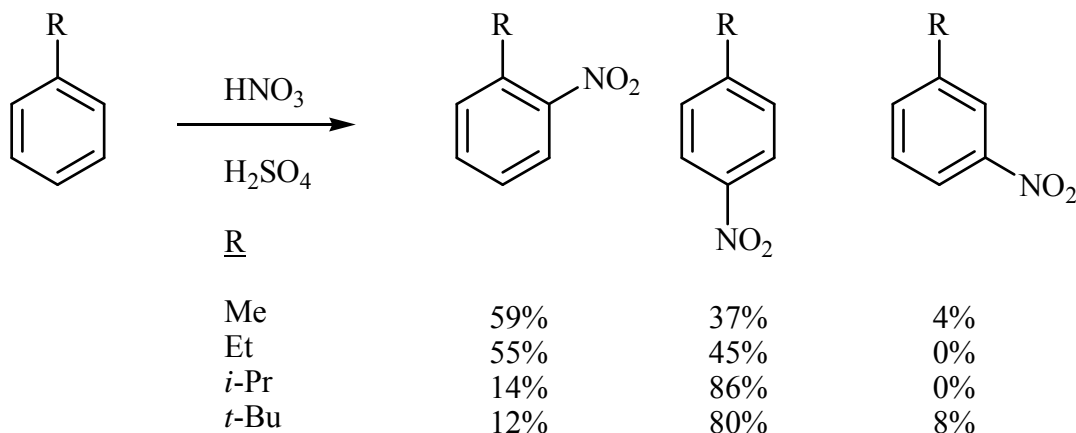
Si tous les facteurs, autre que la stabilisation de la charge sur le complexe- σ , étaient égaux, on s'attendrait à deux fois plus d'isomère *ortho* que d'isomère *para* du simple point de vue statistique (deux positions *ortho* pour une *para*). Par contre plusieurs effets donnent un avantage à la position *para*. D'abord **l'effet stérique**. La position *ortho* est plus encombrée dû à la présence du substituant. Ensuite, **l'effet attracteur** par induction de chaque substituant (-I) déstabilise plus les positions *ortho* car elles sont plus proches. Finalement, la forme *p*-quinonique est plus stable que la forme *o*-quinonique (cet effet est mal compris bien qu'il est probable que la répulsion dipôle-dipôle y soit pour quelque chose). La réactivité du substrat

et de l'électrophile ainsi que la nature du solvant peuvent intensifier l'effet par rapport à un autre (que ce soit un effet déstabilisant ou stabilisant). Le total des effets donne la sélectivité observée pour une réaction donnée.

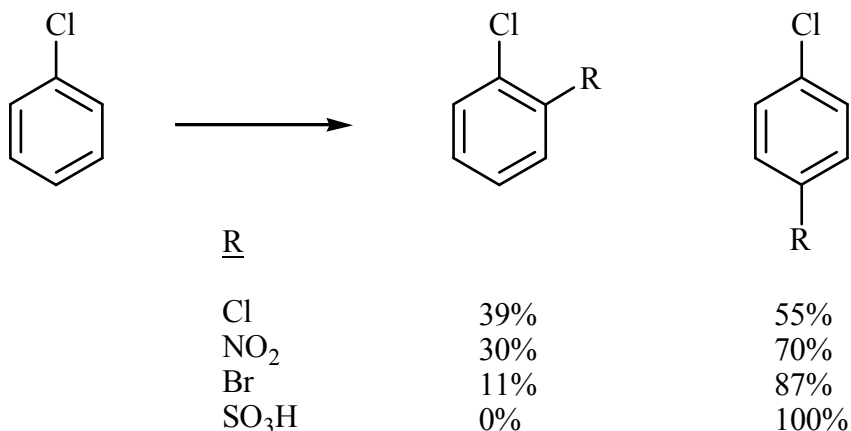
Dans l'exemple qui suit, le caractère π -donneur plus fort du fluor et son effet inductif -I plus fort lui confère une meilleure sélectivité pour la position *para*. Par contre, l'effet -I moindre de l'iode et du brome favorise les substitutions en *ortho*. Si on tient compte de leur grosseur imposante qui favorise la position *para*, une moins bonne sélectivité en résulte qui favorise légèrement la substitution *para*.



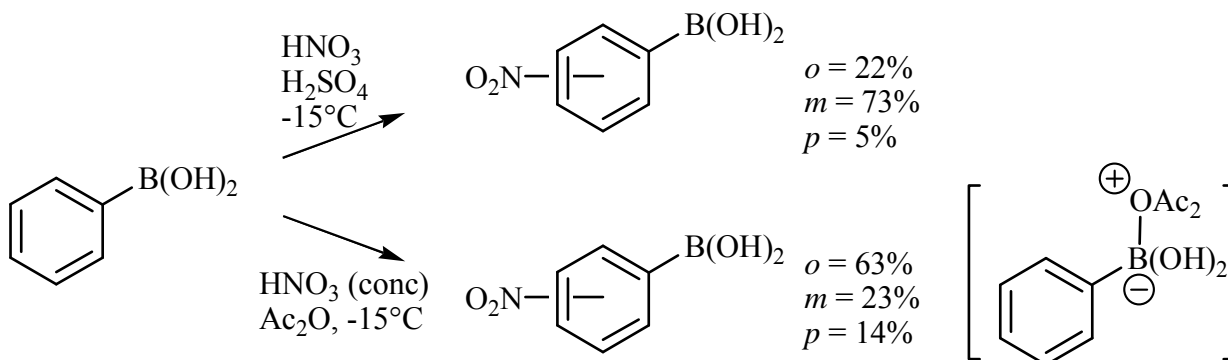
Par contre, lorsque les effets électroniques ne sont pas importants, comme c'est le cas pour les alkyles qui sont de faibles orienteurs, les effets stériques peuvent dominer les facteurs de sélectivité comme démontré dans la nitration des alkylbenzènes suivants. Cependant, remarquez que la substitution *ortho* ne se rend pas à 0% malgré un volumineux *t*-butyle.



Les proportions relatives *ortho* et *para* dépendent aussi de l'électrophile. Cet effet est difficile à interpréter mais généralement plus l'électrophile est réactif moins la réaction est sélective. La chloration (AlCl_3) est moins sélective que la nitration, la bromation ou la sulfonation du chlorobenzène.



Il est possible de changer l'orientation des substitutions en changeant les conditions expérimentales pour certains substituants. Par exemple, l'amine qui est un excellent *o,p*-orienteur, lorsque protonée ou alkylée (sel d'ammonium) devient un *m*-orienteur. C'est le cas de l'atome de bore aussi qui peut être l'un ou l'autre selon les conditions expérimentales utilisées. Lorsqu'un additif capable de complexer le bore est ajouté, celui-ci devient un activant par effet inductif donneur (et non par résonance) et l'effet se fait sentir surtout pour la position *ortho*.



7.2.3 Pouvoir relatif de plusieurs substituants.

Lorsque plusieurs substituants se trouvent sur le noyau aromatique, leurs pouvoirs orienteurs peuvent aller dans le même sens ou non. Normalement, les groupes fortement activants l'emportent sur les groupes moins activants ou désactivants. Les pouvoirs relatifs d'orientation sont souvent, mais pas toujours, reliés au pouvoir d'activation. Les halogènes font exception à cette règle et nous avons l'ordre suivant:

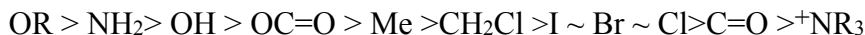
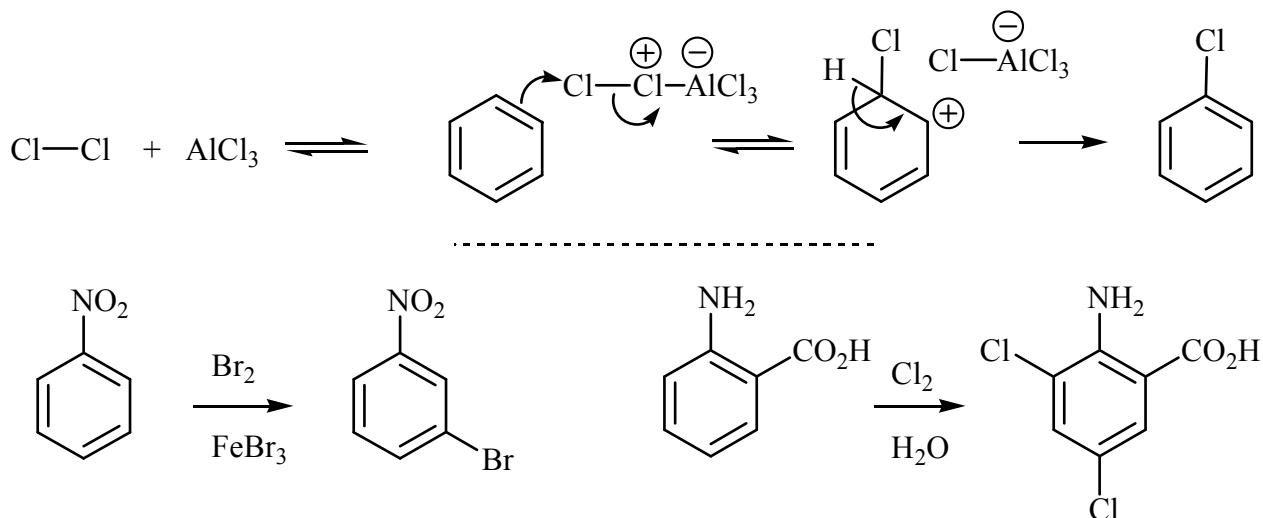


Table 1. Mononitration des benzènes monosubstitués

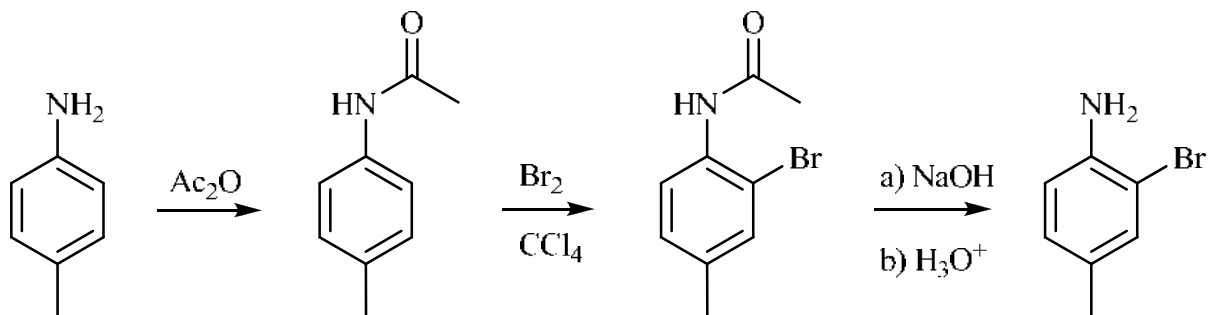
Substituant déjà présent	Pouvoir orienteur	I	Produit				k_{rel}
			<i>o</i>	<i>p</i>	<i>m</i>	<i>o,p/m</i>	
OH	fort	fort	40	60	--	100/0	1000
<i>i</i> -Pr	moyen	(stérique)	14	86	--	100/0	
Et	moyen		55	45	--	100/0	
F	fort	fort	12	88	--	100/0	
Cl	fort	moyen	30	69	1	99/1	0.033
Br	fort	moyen	37	62	1	99/1	
I	fort	faible	40	59	1	99/1	0.18
NHCOMe	fort	fort	19	89	2	98/2	
Me	moyen		59	37	4	96/4	25
<i>t</i> -Bu	moyen	(stérique)	12	80	8	92/8	
CH ₂ CH ₂ NO ₂	moyen	faible	35	52	13	87/13	
CH ₂ Cl	moyen	moyen	32	52	16	84/16	0.71
CHCl ₂	moyen	moyen	23	43	34	66/34	
COMe	faible		45	--	55	45/55	
CCl ₃	faible	fort	7	29	64	36/64	
CONH ₂	moyen		27	3	70	30/70	
CHO	moyen		19	9	72	28/72	
CN	moyen		17	2	81	19/81	
NO ₂	fort		7	--	93	7/93	6 x 10 ⁻⁸
CO ₂ Et	faible		28	4	68	32/68	0.0037
SO ₃ H	moyen		21	7	72	28/72	
CO ₂ H	moyen		19	1	80	20/80	
SO ₂ Me	fort		--	--	100	0/100	
⁺ NMe ₃	fort		--	--	100	0/100	1.2 x 10 ⁻⁸

7.3 HALOGÉNATION

Il est possible de substituer un atome d'hydrogène par un chlore ou un brome directement en traitant le composé aromatique avec le brome ou le chlore moléculaire. Généralement, un acide de Lewis (AlBr₃, AlCl₃, FeBr₃, FeCl₃) est utilisé pour augmenter la réactivité de Br₂ et Cl₂, bien qu'avec des aromatiques très réactifs comme le phénol, l'aniline et les benzènes polyalkylés les additifs ne sont pas nécessaires ni même souhaitables.

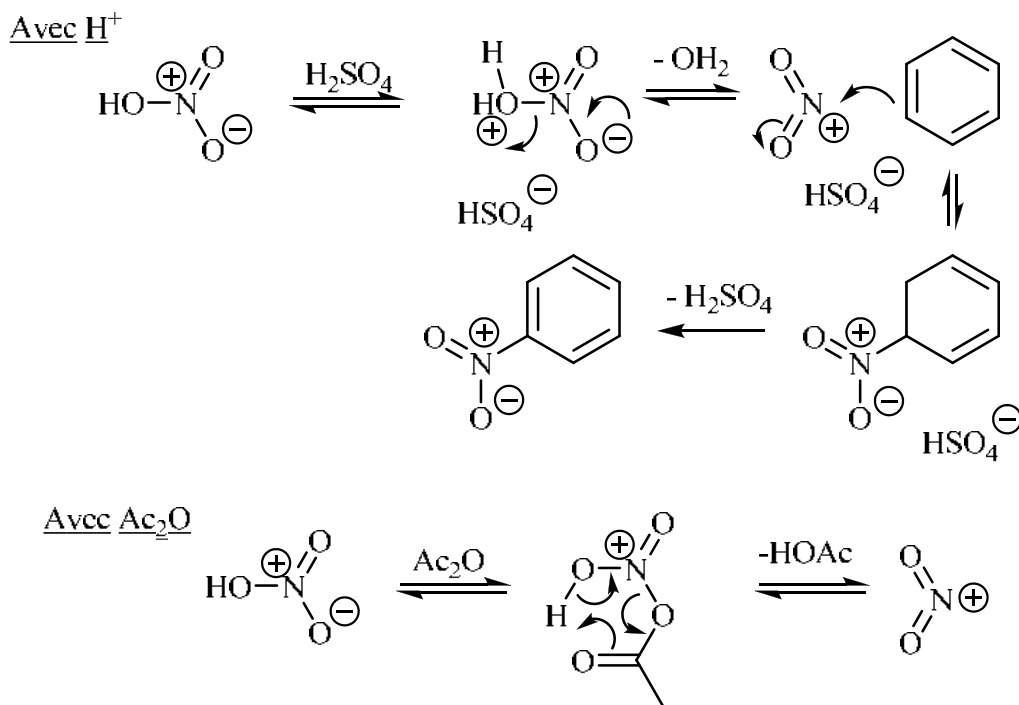


L'acide de Lewis fait un lien de coordination avec l'halogène moléculaire pour produire une espèce électrophile puissante (Schéma). La paire d'électrons du lien π aromatique attaque l'électrophile avec départ de l'espèce de type X_4M^- . Ce dernier est un meilleur groupement partant que X^- . Parce que le bromo ou chlorobenzène résultant est moins réactif que le produit de départ, il est possible d'arrêter la réaction après une seule substitution. Les benzènes désactivés comme le nitrobenzène réagissent tout de même. Dans le cas des benzènes qui sont très réactifs, l'halogénéation donne lieu au produit complètement substitué aux positions *ortho* et *para*. Pour arrêter l'halogénéation après une seule substitution, il faut tempérer la puissance de l'atome donneur en le dérivant en amide ou ester, par exemple. L'atome d'oxygène ou d'azote deviennent alors beaucoup moins donneurs et le noyau aromatique est par le fait même moins activé. Le groupe protecteur est ensuite enlevé une fois l'halogénéation terminée.



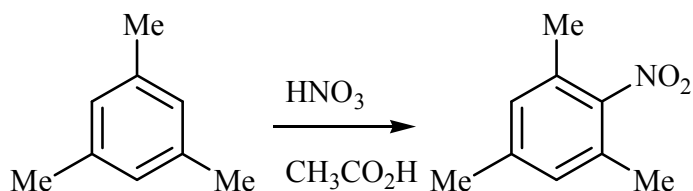
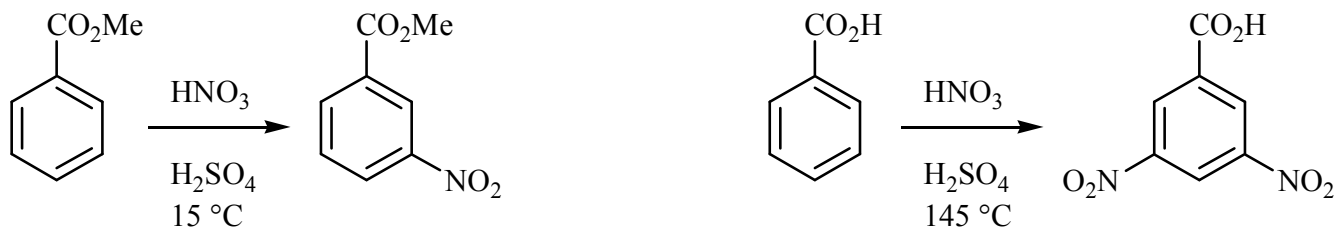
7.4 NITRATION

Les conditions normales de nitration impliquent l'acide nitrique (HNO_3) dans l'acide sulfurique (H_2SO_4) en chauffant. La protonation de l'acide nitrique et l'élimination de l'eau conduisent à la formation de l'espèce électrophile $^+\text{NO}_2$.

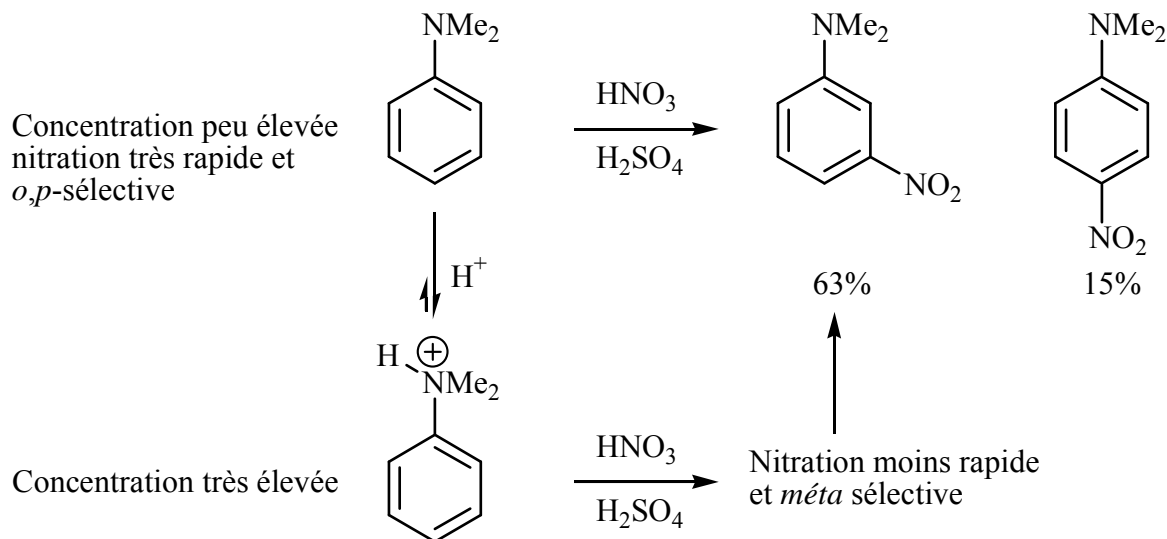


La réaction est très générale et fonctionne même en présence d'un groupement désactivant puissant. La concentration de l'électrophile NO_2^+ est contrôlée par la force de l'acide utilisé en conjonction avec l'acide nitrique. L'utilisation de l'acide acétique ou simplement de l'acide nitrique concentré permet la réaction

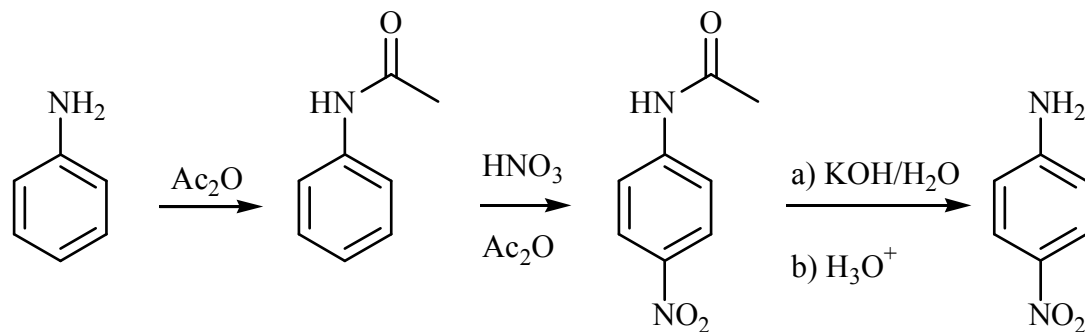
avec les aromatiques plus activés. Le groupe nitro est lui-même désactivant. Donc, pour effectuer une deuxième nitration sur le même noyau aromatique, il faut chauffer plus fort et mettre des concentrations plus élevées d'acide fort comme l'acide sulfurique.



Des problèmes peuvent survenir lors de la nitration d'aromatiques substitués avec des groupements basiques comme les amines. Ceux-ci se protonnent dans les conditions fortement acides et il s'ensuit que le sel d'ammonium dirige la réaction en *mé*ta plutôt qu'en *ortho/para*. Notez que même si la concentration d'amine libre est très petite, la vitesse de nitration avec l'amine libre est beaucoup plus élevée, ce qui fait qu'on observe la formation d'une quantité non-négligeable d'isomère *para*.

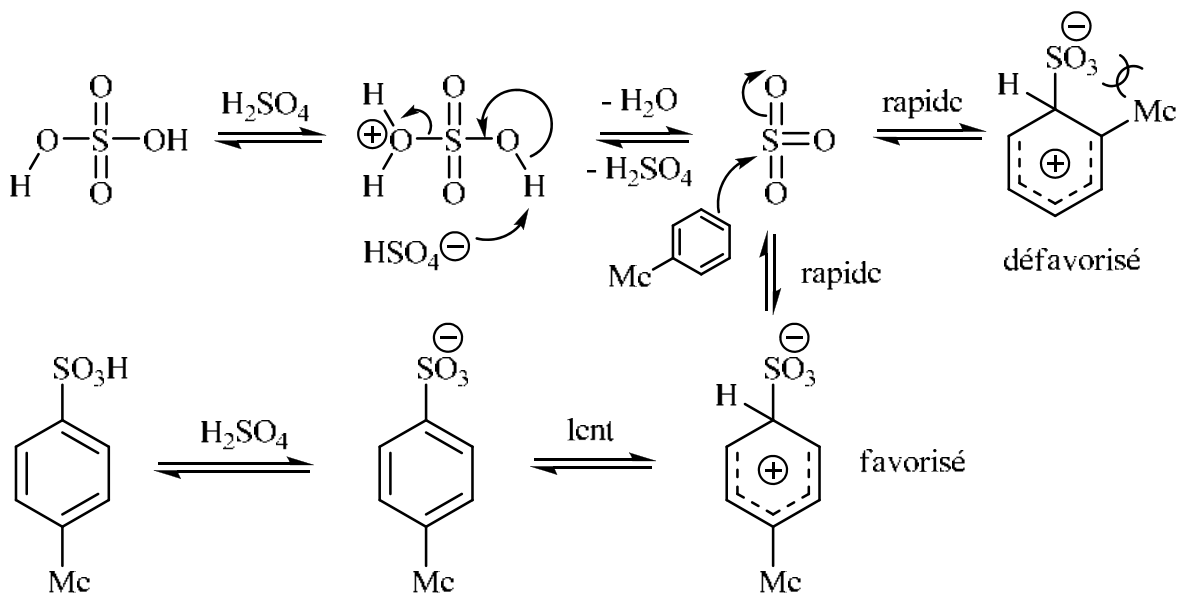


De la même façon qu'avec l'halogénéation, la nitration peut se faire sans problème de **régi**ocontrôle si on diminue d'abord la basicité de l'amine. Cela se fait en y installant un groupement acétyle. L'amide résultante est beaucoup moins basique et restera sous sa forme neutre même en milieu acide fort. Bien que l'amide soit moins électrodonneur que l'amine libre, il orientera la substitution aux positions *ortho/para*.

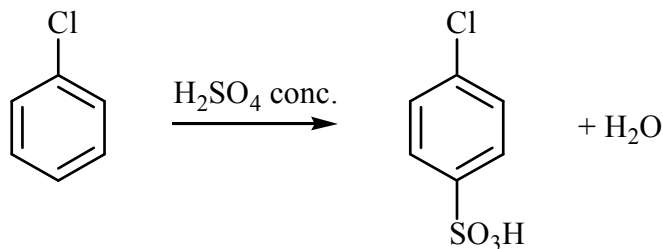


7.5 SULFONATION

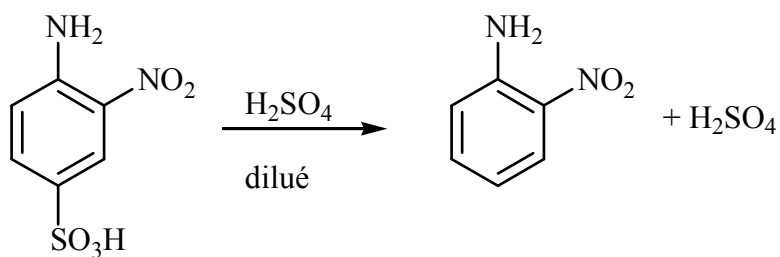
L'action de l'acide sulfurique concentrée sur les composés aromatiques procure l'acide benzènesulfonique correspondant. La plupart du temps SO_3 est l'électrophile bien que cela peut varier quelque peu selon les conditions de réaction. La réaction est générale et fonctionne bien même avec les cycles désactivés. Le groupement sulfonyle est un groupement désactivant et la réaction peut donc être arrêtée après une seule substitution. Lorsqu'il y a un groupe *o/p* orienteur déjà présent dans la molécule, la réaction est particulièrement *para* sélective, beaucoup plus que les autres réactions de SEA. Ceci est dû au fait que la réaction passe par un état de transition très tard, ce qui augmente de beaucoup l'effet stérique au niveau des positions *ortho* et augmente la sélectivité en faveur de la position *para*. La formation du complexe σ est très rapide dans cette réaction et des études de marquage isotopique avec le tritium indiquent que l'étape lente pourrait même être en fait la perte du proton, contrairement à ce qui se passe dans les autres réactions. Si tel était le cas, la sélectivité de la réaction pour la position *para* n'est pas surprenante: avec un lien carbone-soufre complètement formé, l'effet stérique du groupe sulfonique sera maximal.



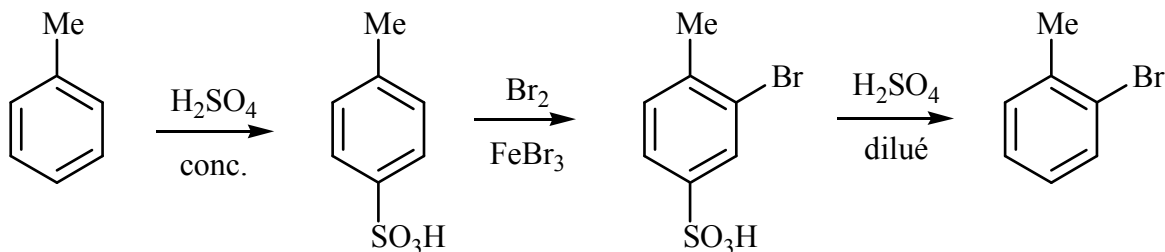
Les aromatiques légèrement désactivés réagissent aussi avec une excellente sélectivité en faveur de la position *para*.



Contrairement aux autres réactions de substitution vues jusqu'à présent, la sulfonation est facilement réversible. Il suffit de retraiter l'acide benzenesulfonique dans les mêmes conditions réactionnelles mais en diluant l'acide et en chauffant légèrement. Dans ce cas-ci, un proton agit comme électrophile et SO_3 comme groupement partant via un mécanisme qui est exactement l'inverse de la sulfonation. Ici, il n'est nullement question de sélectivité puisque seul le groupement sulfonyle subira la substitution.



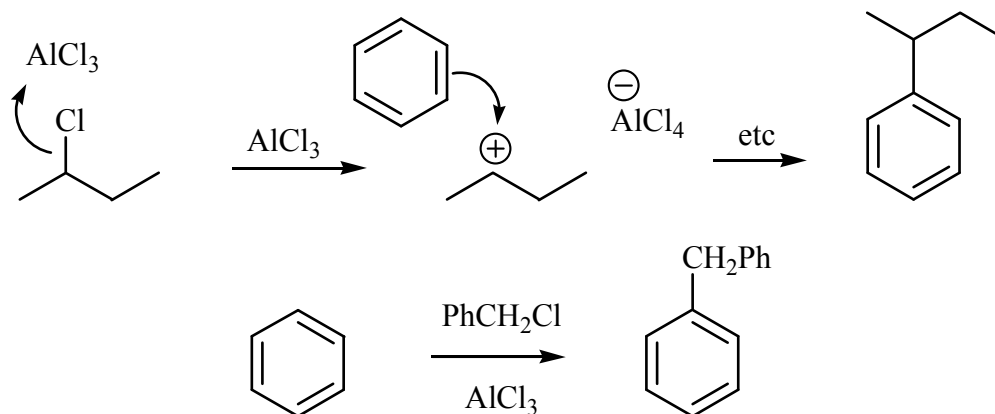
Parce que la sulfonation est hautement *para* sélective et réversible, la sulfonation des cycles benzéniques est souvent utilisée pour la protection du site *para*. Lorsque la sulfone est en *para*, la substitution par d'autres électrophiles n'est plus possible à cette position et elle aura donc lieu aux positions *ortho* libres. Le groupe sulfonique est ensuite retiré en traitant avec de l'acide sulfurique dilué libérant ainsi la position *para*. Dans l'exemple suivant, la bromation du toluène aurait certainement donné le *p*-bromotoluène comme produit majoritaire. La sulfonation-désulfonation permet d'obtenir uniquement l'*o*-bromotoluène.



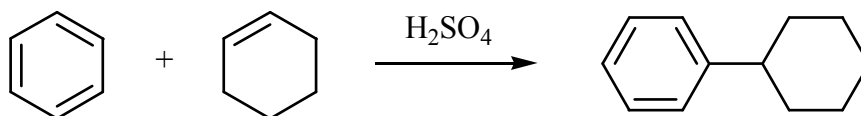
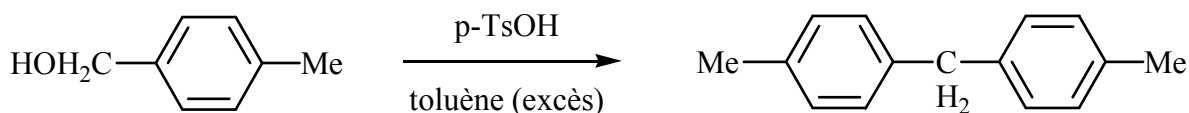
7.6 L'ALKYLATION DE FRIEDEL-CRAFTS

La réaction d'un halogénure d'alkyle (souvent un chlorure) avec un composé aromatique en présence d'un acide de Lewis fort (souvent le AlCl_3) conduit à la substitution d'un proton par un groupement alkyle. Dans la plupart des cas, le carbocation produit par le départ du chlorure est l'électrophile. Celui-ci est très réactif et l'état de transition est donc relativement tôt, résultant en une sélectivité de position moins prononcée pour ce genre de substitution. Le chlorure d'aluminium sert à générer le carbocation en captant le chlore sous forme d' AlCl_4^- . Le pouvoir d'activation des catalyseurs suit l'ordre approximatif:

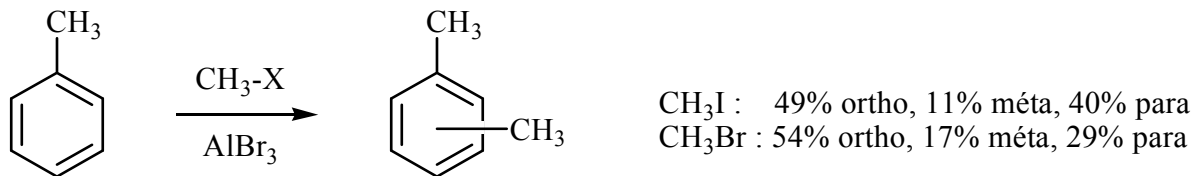




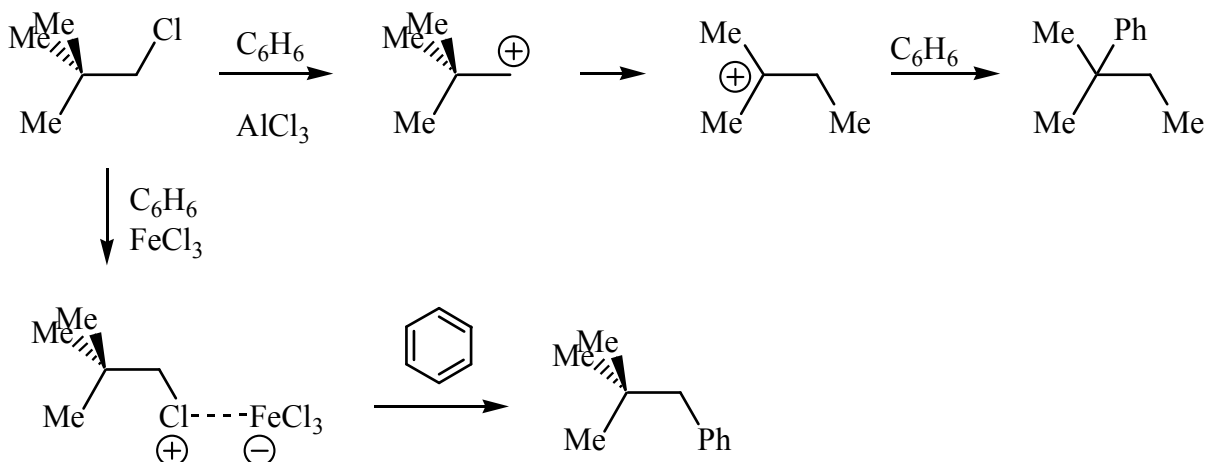
Il existe d'autres méthodes pour générer le carbocation. On peut, par exemple, prendre un alcool comme précurseur du carbocation en le traitant en milieu acide. De plus, la protonation d'un alcène par un acide fort (H_2SO_4 , HCl , etc.) est une autre méthode viable pour générer un carbocation. L'aromatique attaque alors le carbocation pour conduire au produit de substitution électrophile aromatique. Ce procédé est utilisé pour la préparation du BHT (di-butylated hydroxytoluène) à partir de *p*-hydroxytoluène et de 2-méthylpropène en présence de AlCl_3 .



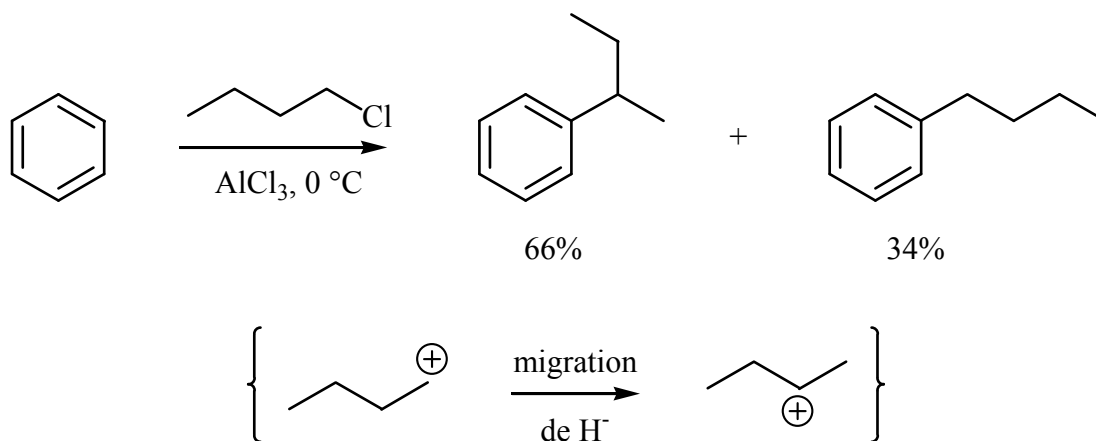
La présence ou non de l'ion carbonium libre comme véritable électrophile dans ces réactions n'est pas toujours évidente, spécialement, avec les carbocations primaires. Par exemple, l'iodure de méthyle et le bromure de méthyle ne donne pas tout à fait le même mélange d'isomères positionnels dans la méthylation du toluène. Si un carbocation libre était vraiment l'intermédiaire électrophile, la réaction devrait donner des résultats identiques peu importe la façon dont il est généré.



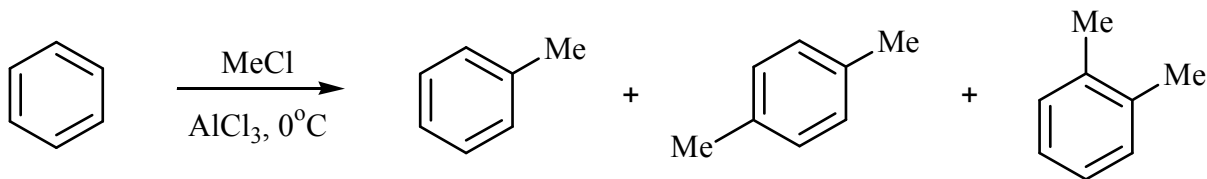
Le chlorure d'isopentyle $\text{Me}_3\text{CCH}_2\text{Cl}$ en présence de AlCl_3 réagit avec le benzène en conduisant presque quantitativement au produit de réarrangement du carbocation primaire en carbocation tertiaire. Le réarrangement doit se faire avant l'attaque du benzène. Il est donc clair, qu'un carbocation primaire libre s'est formé dans ce cas-ci. Cependant, en présence de FeCl_3 , le produit principal provient de la substitution directe au carbone primaire ce qui indique que le carbocation primaire libre ne s'est jamais formé au cours de la réaction. Ces trois exemples montrent bien que l'alkylation de Friedel-Crafts implique parfois, mais pas exclusivement, des carbocations libres.



Les réarrangements, ou autres réactions secondaires (e.g. élimination) des carbocations, peuvent être une source de produits indésirables lors de l'alkylation de Friedel-Crafts. Les carbocations primaires ont une forte tendance à se réarranger en cations secondaires ou tertiaires empêchant peut être toute substitution au carbone primaire.

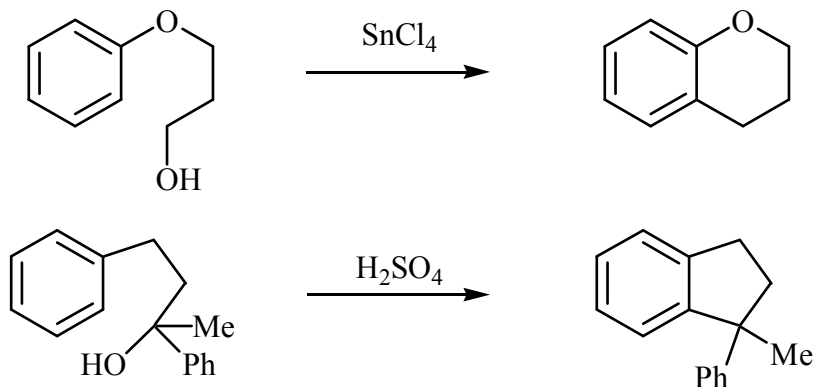


Un autre problème potentiel de cette alkylation provient du fait que l'alkyle qui est additionné au cycle aromatique est un activateur pour la SEA. Il est donc fréquent que la réaction de di- ou trisubstitution compétitionne avec celle de monosubstitution. L'utilisation d'un large excès du composé aromatique de départ peut régler ce problème bien que cela dépend du pouvoir activateur du groupement alkyle en question.



Une autre limitation est que l'alkylation de Friedel-Crafts ne fonctionne qu'avec des composés aromatiques neutres ou activés, mais pas désactivés. Ceci vient du fait que le noyau aromatique désactivé est un nucléophile trop pauvre en électrons pour réagir dans un délai court avec le carbocation avant que celui-ci ne réagisse d'une autre façon pour donner des produits secondaires d'élimination, de réarrangement ou autre. Toutes ces limitations réduisent considérablement l'utilité synthétique de l'alkylation de Friedel-Crafts.

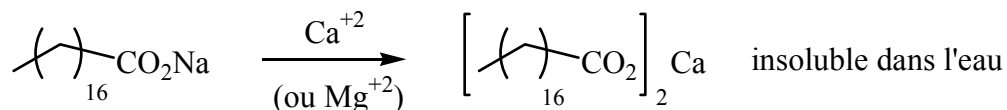
Cependant, la version intramoléculaire de l'alkylation de Friedel-Crafts ne souffre pas de tous ces problèmes et est beaucoup utilisée en synthèse. La réaction est propre et rapide et donne souvent lieu à moins de produits de réarrangement ou autres produits secondaires car l'attaque intramoléculaire est plus rapide. La réaction intramoléculaire est suffisamment rapide pour permettre l'utilisation des alcools comme produit de départ.



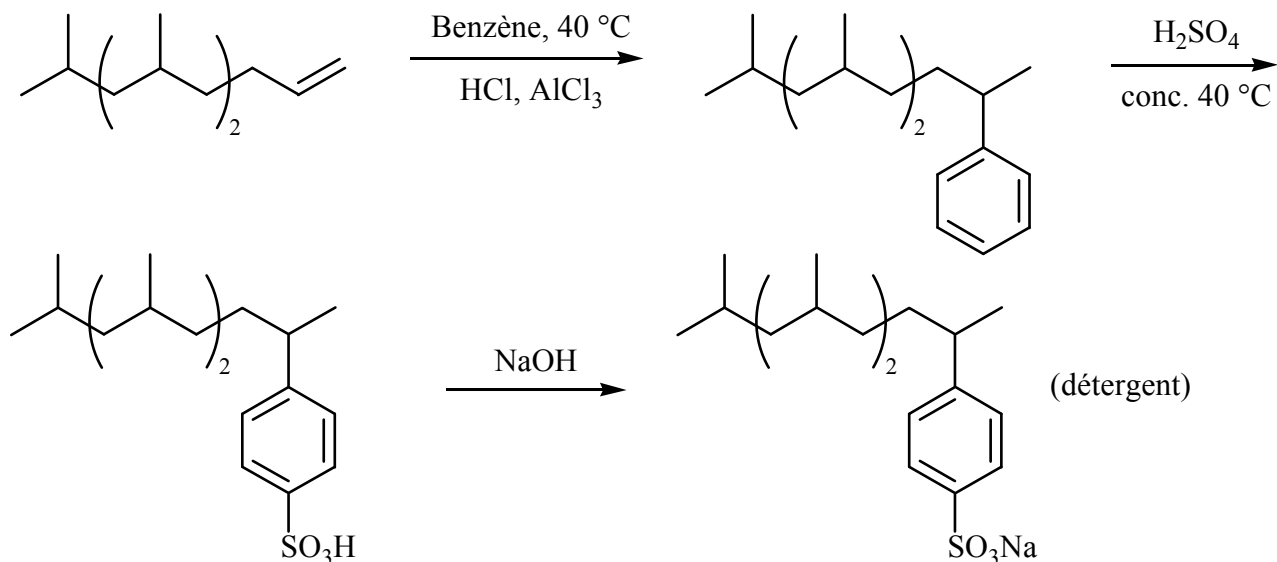
On peut faire des alkylations de Friedel-Crafts avec des composés polyhalogénés. Par exemple, le CCl_4 provoque trois alkylations successives avec le benzène et l' AlCl_3 pour donner le Ph_3CCl . La quatrième alkylation ne se produit pas car le carbocation est trop stable et insuffisamment électrophile pour être attaqué par le benzène. De même le dichlorométhane donne Ph_2CH_2 .

7.7 LES DÉTERGENTS SYNTHÉTIQUES

Les savons sont constitués d'un acide gras dont la portion carboxylique terminale est sous forme de sel alcalin. Dans l'eau dure, il se produit un échange entre le contre-ion (sodium, lithium ou potassium) et les ions magnésium(II) ou calcium(II) présents dans l'eau. Les sels de calcium ou magnésium résultants sont moins solubles dans l'eau et précipitent pour donner les fameux "résidus" de savon. Les détergents furent inventés pour contrer ce problème.

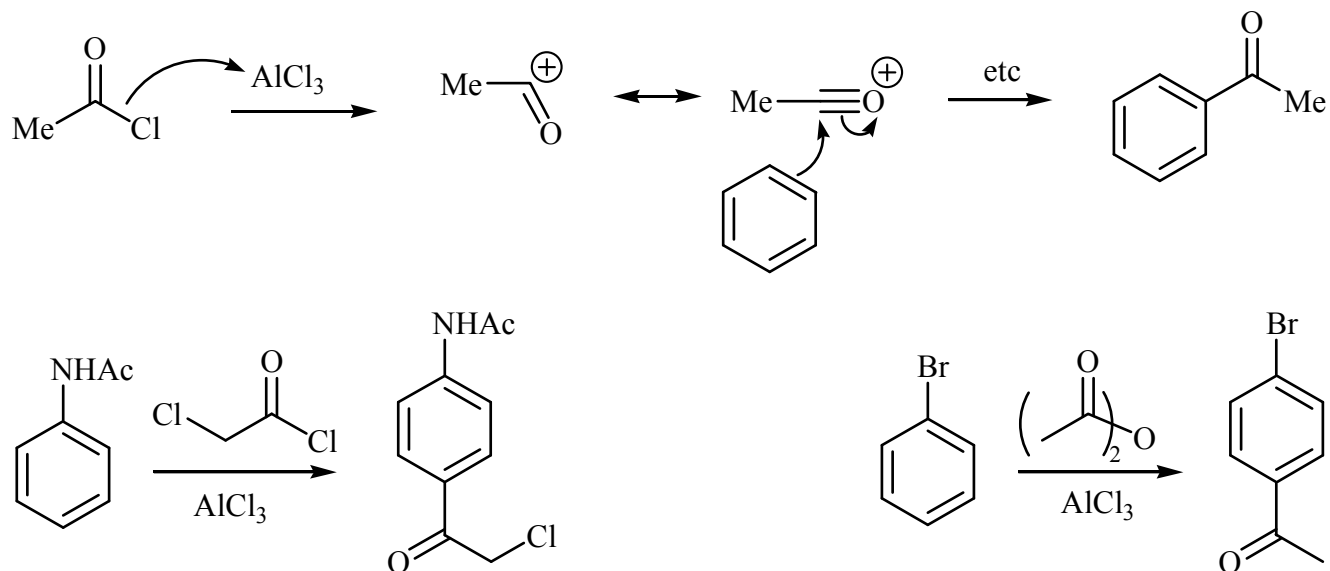


Les détergents ont un groupe sulfonique plutôt que carboxylique. Les sels d'acides sulfoniques de magnésium ou de calcium sont solubles dans l'eau et ne précipitent pas. Deux réactions dans la préparation de ces détergents sont des substitutions électrophiles aromatiques. La première est une alkylation de Friedel-Crafts où un large squelette carboné est attaché à un cycle benzénique. Puis, une sulfonation suivie d'une déprotonation en milieu basique produit le détergent désiré. Le tétrapropène était employé comme produit de départ dans la fabrication de détergents, mais des problèmes dans les usines de traitement des eaux usées (les bactéries qui dégradent ces savons ont de la difficulté à digérer les carbones tertiaires) ont causé son remplacement pour une chaîne alkyle sans groupes tertiaires.

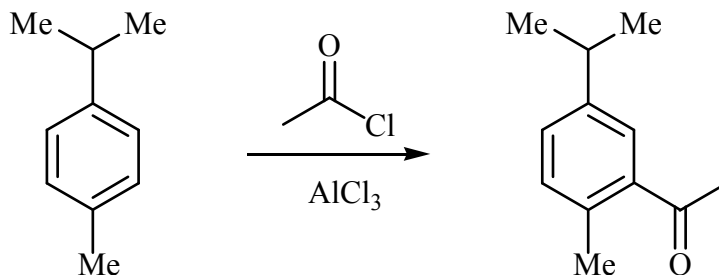


7.8 L'ACYLATION DE FRIEDEL-CRAFTS

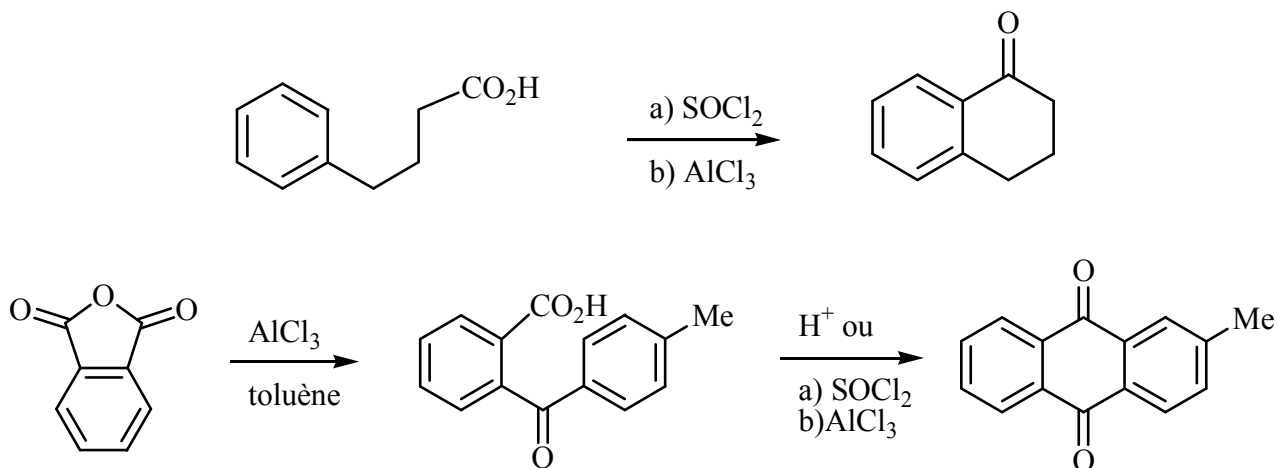
Les chlorures d'acyles sont aussi de très bon substrats pour réagir avec le AlCl₃ et générer un électrophile puissant. Celui-ci réagira très rapidement avec les composés aromatiques pour fournir des benzènes acylés. L'électrophile est un carbocation acyle qui est généralement plus stable que les carbocations normaux à cause de la résonance avec l'atome d'oxygène. L'acylation de Friedel-Crafts n'a pas les limitations mentionnées pour l'alkylation du même nom: d'abord, le groupe acyle est électroattracteur et désactive le cycle benzénique. Donc, les sous-produits de di- et triacylation sont très rarement un problème. Ensuite, les carbocations acyles ne se réarrangent pas puisqu'ils sont plus stables que la plupart des autres types de carbocations. Par contre, la réaction ne fonctionne toujours pas avec des composés aromatiques très pauvre en électrons, c'est à dire désactivés. Les anhydrides peuvent être utilisés au lieu des chlorures d'acyles avec le même résultat.



L'acylation est en général plus sensible aux effets stériques que les autres réactions (sauf la sulfonation) et donnent donc très souvent une bonne sélectivité *para*.

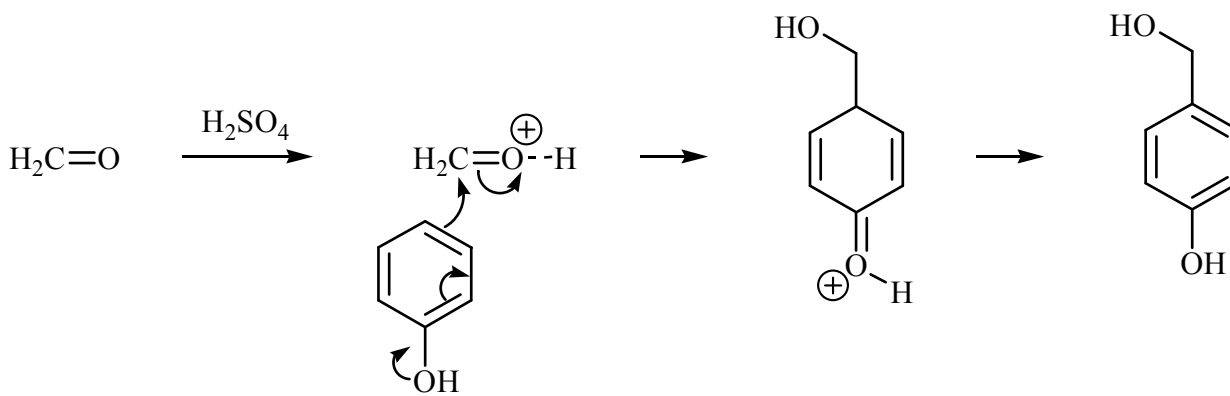


Finalement, la version intramoléculaire est très utile pour la construction de polycycles. Des acides comme H_2SO_4 ou l'acide polyphosphorique peuvent être utilisés directement avec l'acide carboxylique dans ces cas là, évitant ainsi la formation du chlorure d'acyle ou de l'anhydride.



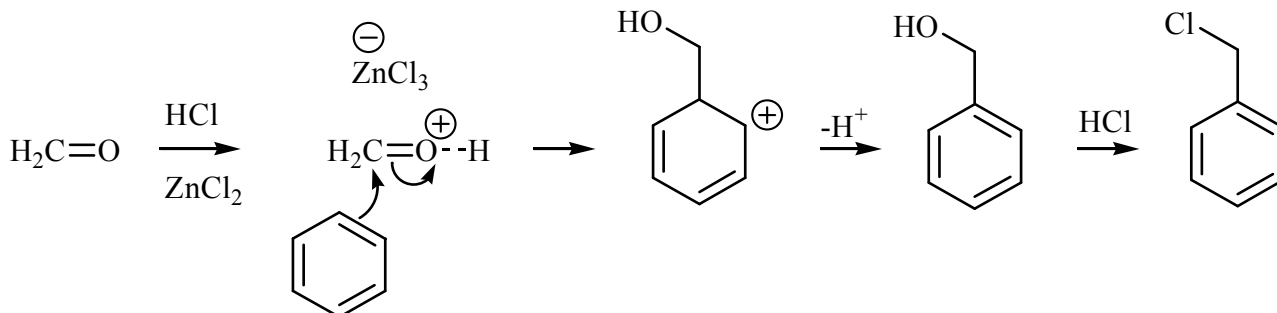
7.9 HYDROXYMÉTHYLATION ET HYDROXYALKYLATION

Un groupement hydroxyméthyle ($-\text{CH}_2\text{OH}$) ou hydroxyalkyle ($-\text{CR}_2\text{OH}$) est introduit lorsque le formaldéhyde ou une cétone et un acide fort (comme l'acide sulfurique) sont mis en présence d'un phénol. Le carbonyle protoné sert d'électrophile mais la réaction ne fonctionne qu'avec des composés aromatiques très activés. Le produit de la SEA est souvent accompagné de produits secondaires. Cependant, elle est commercialement très importante pour la fabrication industrielle des résines polymériques à base de phénols substitués.

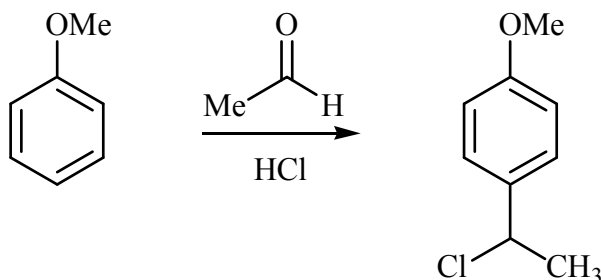


7.10 CHLOROMÉTHYLATION DE BLANC

Il est possible de substituer un hydrogène par un groupe chlorométhyle ($-\text{CH}_2\text{Cl}$) par l'action d'un acide sur le formaldéhyde. L'intermédiaire réactif est le formaldéhyde protoné. On ajoute quelque fois du chlorure de zinc (ZnCl_2) pour générer un électrophile plus puissant. L'alcool se transforme en chlorure dans les conditions de réaction.



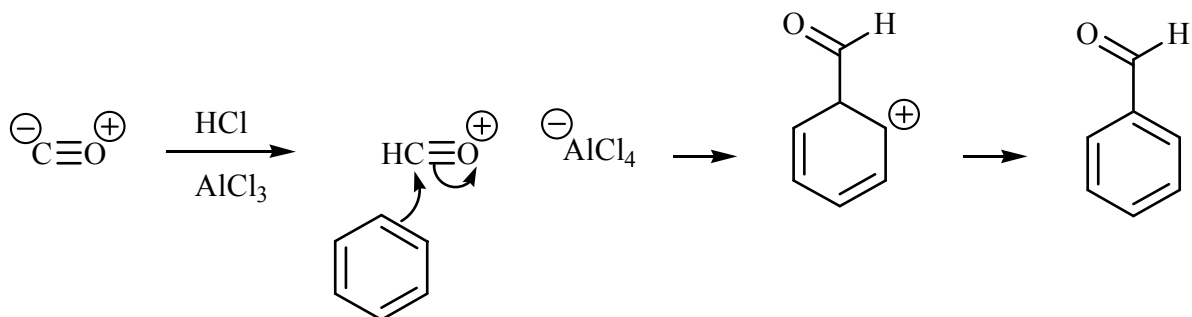
Les aldéhydes aliphatiques sont aussi capables de subir cette transformation donnant lieu à un chlorure secondaire.



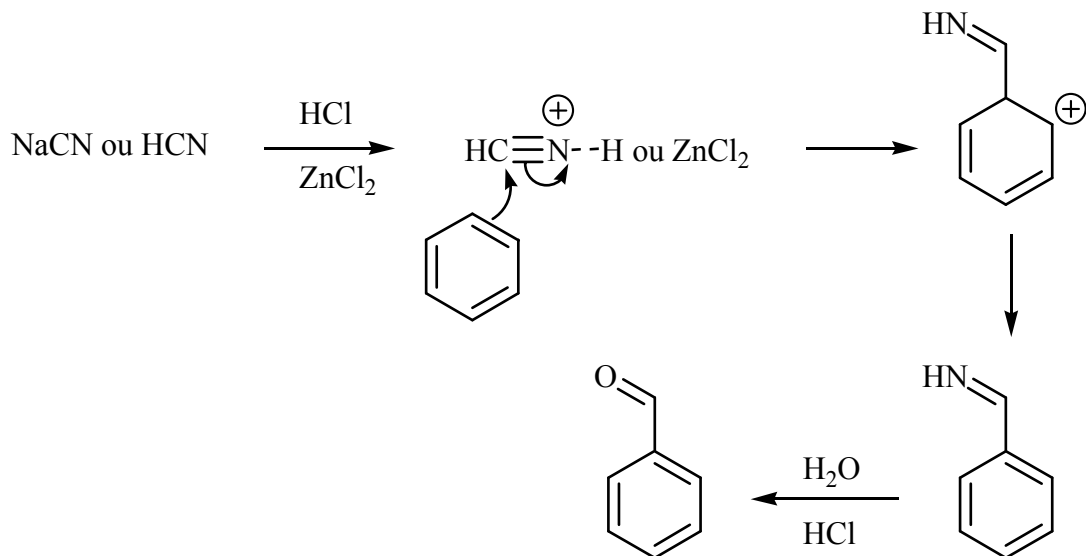
7.11 FORMYLATIONS

7.11.1 Formylations de Gattermann et Gattermann-Koch

Un groupe formyle ($-\text{CH}=\text{O}$) peut être introduit en utilisant le monoxyde de carbone dans l'acide chlorhydrique en présence d'un acide de Lewis (AlCl_3 ou ZnCl_2) et de CuCl (son rôle est encore mal compris). L'électrophile est le monoxyde de carbone protoné. Cette formylation de Gattermann-Koch fonctionne avec le benzène mais les alkylbenzènes donnent des produits secondaires de réarrangement et de dismutation due à la présence de l'acide fort et de l'acide de Lewis. Pour cette raison, on utilise plus souvent la modification de Gatterman qui suit.

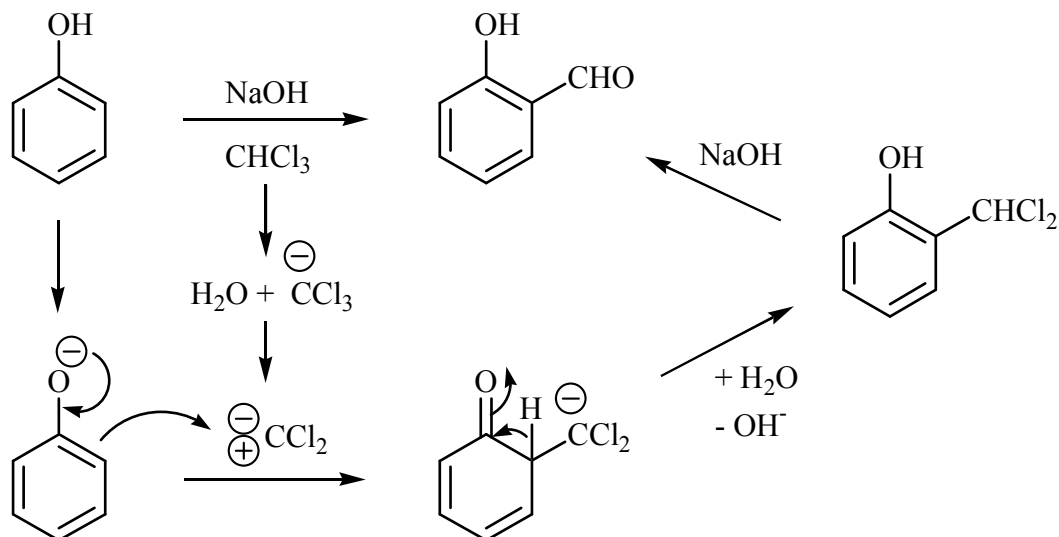


Un groupe formyle ($-\text{CH}=\text{O}$) peut être introduit en utilisant l'acide cyanhydrique dans le HCl en présence d'un acide de Lewis (AlCl_3 ou ZnCl_2). L'électrophile est l'acide cyanhydrique protoné. Les réactions fonctionnent avec les cycles aromatiques activés mais pas avec les halobenzènes et les autres composés plus pauvres en électrons. Cette modification de la formylation de Gattermann-Koch à l'avantage que l'acide cyanhydrique peut être manipulé sous forme de sels de sodium ou de potassium qui sont des solides plutôt que des gaz. De plus, les réactions secondaires sont moins fréquentes car l'électrophile est moins réactif que celui généré dans la formylation utilisant le monoxyde de carbone.



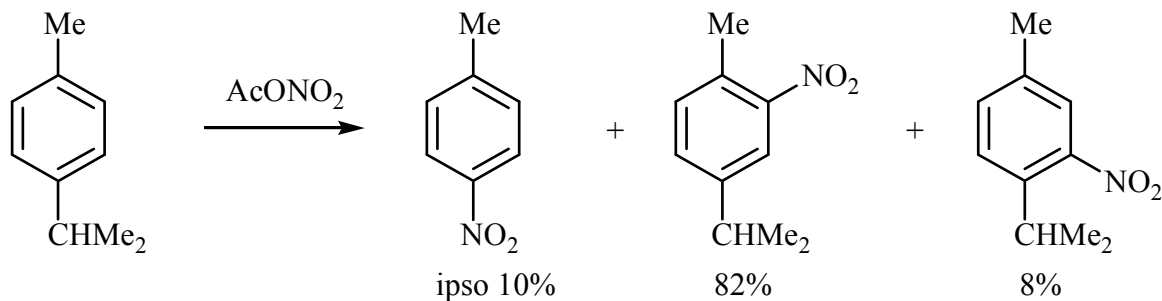
7.11.2 Formylation de Reimer-Tiemann

Une autre façon d'introduire le groupement formyle est d'utiliser le chloroforme dans l'hydroxyde de sodium. Seul les phénols sont capables de réagir sous ces conditions. Le mécanisme passe par un carbène. L'attaque du phénolate est suivie d'une ré-aromatization pour donner le composé 1,1-dichloré. Celui-ci s'hydrolyse dans les conditions de réaction par substitution nucléophile.

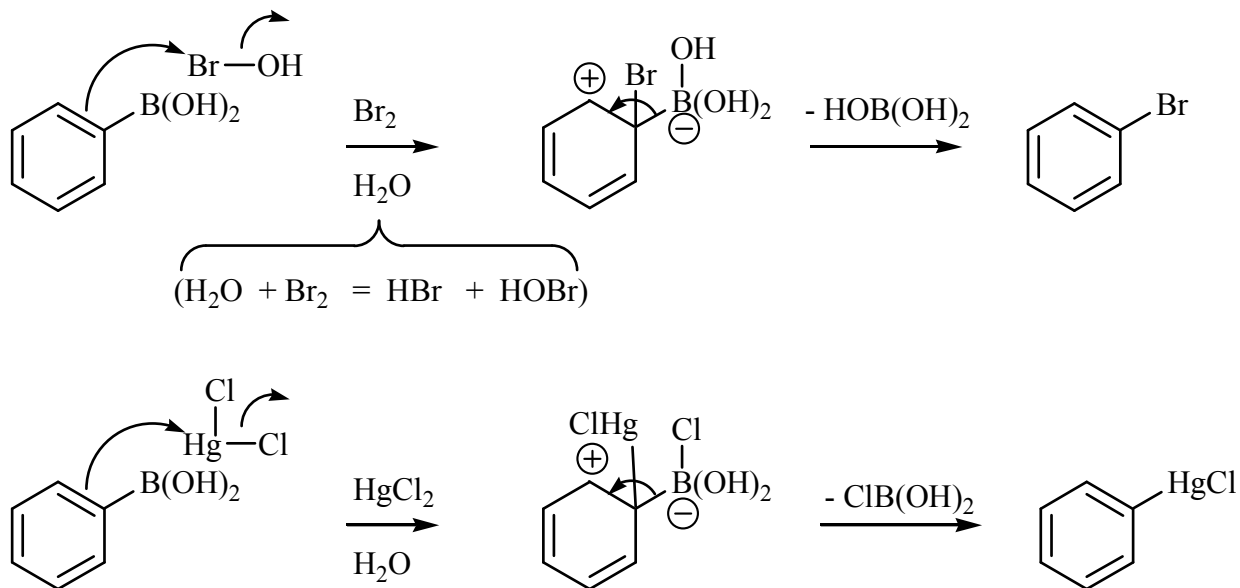


7.12 SUBSTITUTION IPSO

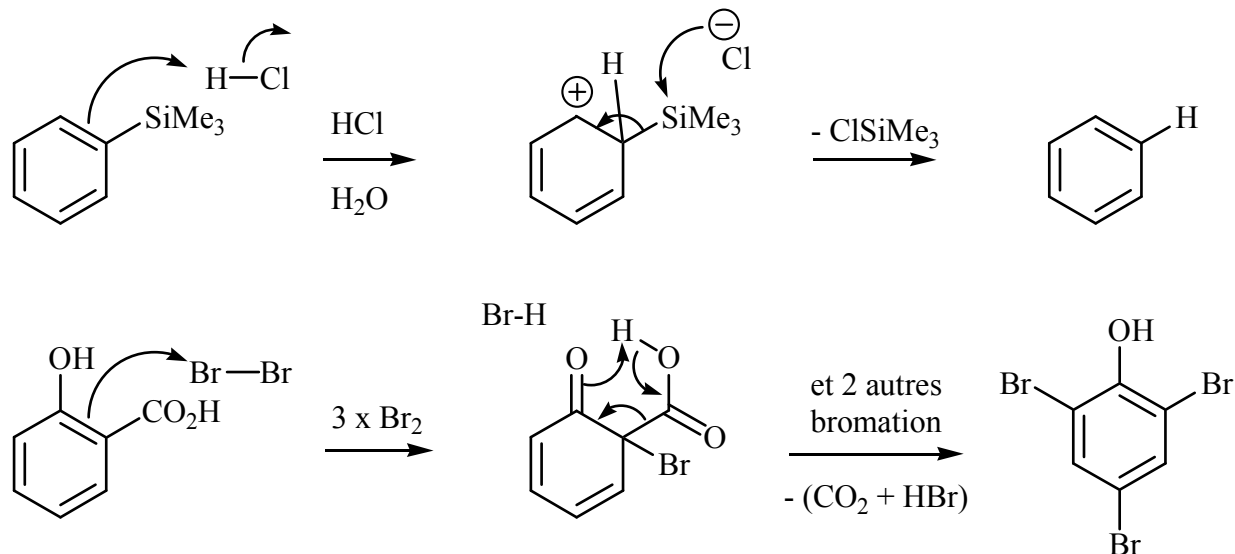
Certains groupements, autres que l'hydrogène qui possèdent une faible électronégativité par rapport au carbone, peuvent se faire remplacer par un électrophile. Puisque l'électrophile substitue le groupement à sa position originale, la substitution est appelée *ipso*. Certains groupes alkyles peuvent aussi subir cette substitution lorsque le carbocation résultant est assez stable. Les groupes isopropyle et t-butyle donnent plus de 10% de substitution *ipso*. Celle-ci est favorisée s'il existe un autre groupe orienteur placé de façon à augmenter l'attaque *ipso* de l'électrophile. Le plus souvent, la substitution *ipso* est secondaire aux autres types de substitution avec les alkyles.



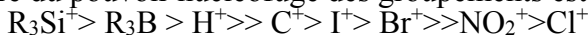
Le bore est un groupement prédestiné à la substitution *ipso*. Le bore possède une orbitale vide qui lui permet de réagir avec plusieurs nucléophiles comme l'eau et les halogénures formant une espèce chargée négativement. Le groupe aryle de cette espèce devient alors un bon groupement partant car le lien bore-carbone n'est pas particulièrement fort. Par exemple, le bore en présence d'eau substitue facilement les borates aromatiques. Les acides boriques (R-B(OH)_2) peuvent se faire substituer par plusieurs groupes dont les halogènes et le mercure.



Les groupements silyles sont aussi très faciles à substituer en *ipso* grâce à leur faible électronégativité. Ce groupe favorise fortement la protonation *ipso* avec formation de la charge positive en position β . De faibles nucléophiles, comme les halogénures, vont facilement cliver le lien carbone-silicium. Le groupement acide carboxylique peut aussi subir cette réaction lorsqu'il est (et seulement lorsqu'il est) *ortho* à un hydroxyle. En fait, la bromation des β -carboxyphénols suit le mécanisme normal mais plutôt que de subir la perte d'un proton à la position où se trouve l'acide carboxylique, l'intermédiaire β -céto acide subit la décarboxylation. Cette décarboxylation est rapide et facile.



Pour la substitution *ipso*, l'ordre du pouvoir nucléofuge des groupements est :



7.13 MOLÉCULES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES ET HÉTÉROAROMATIQUES

Les composés polycycliques aromatiques sont plus réactifs que les dérivés du benzène correspondants puisque la perte de l'aromaticité lors de la réaction d'addition est moindre. Il en est de même pour le furanne, le pyrrole, le thiophène et autres composés hétéroaromatiques. Par exemple, la bromation du naphthalène ne requiert pas d'acide de Lewis contrairement à celle du benzène. La position 1 du naphthalène est plus réactive que la position 2 car l'ion arénium résultant de l'attaque sur la position 1 a deux formes limites qui ne brisent pas l'aromaticité alors que la position 2 n'en a qu'une seule.

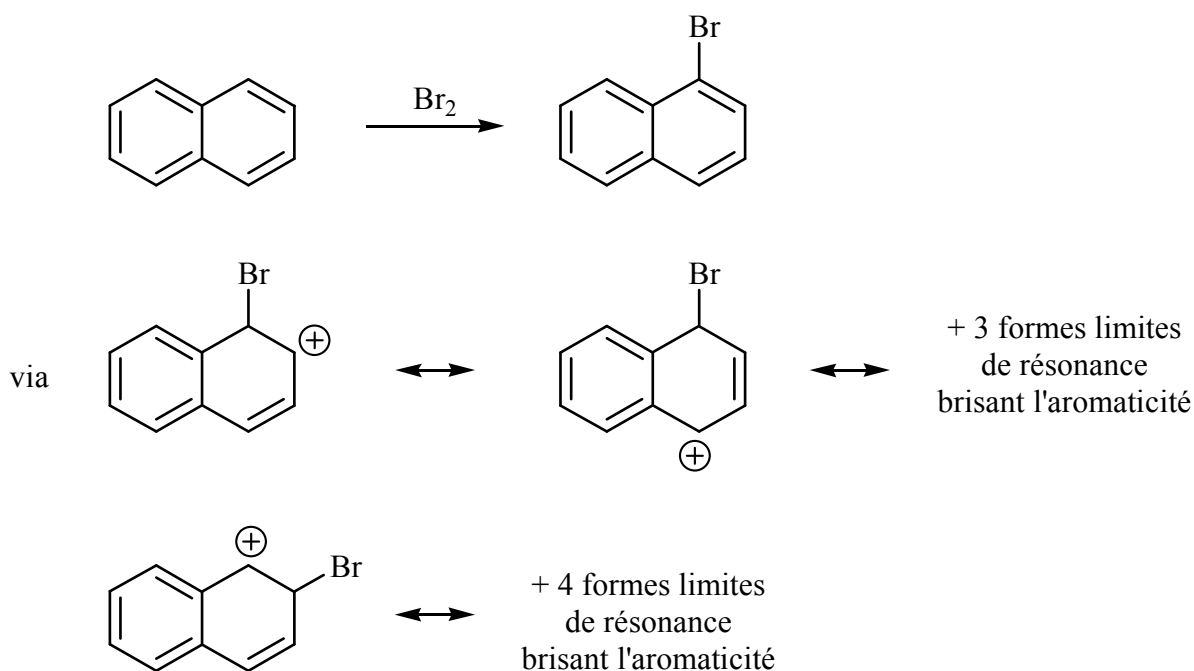
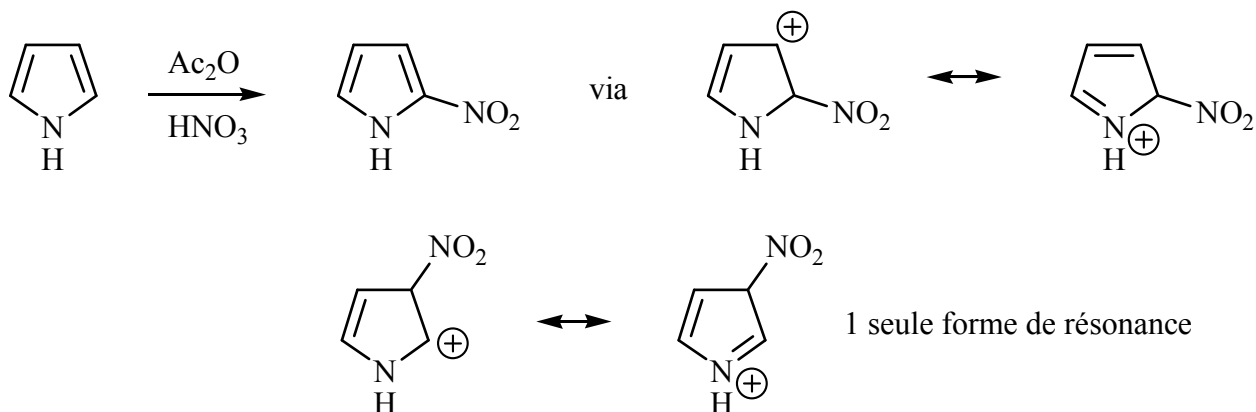


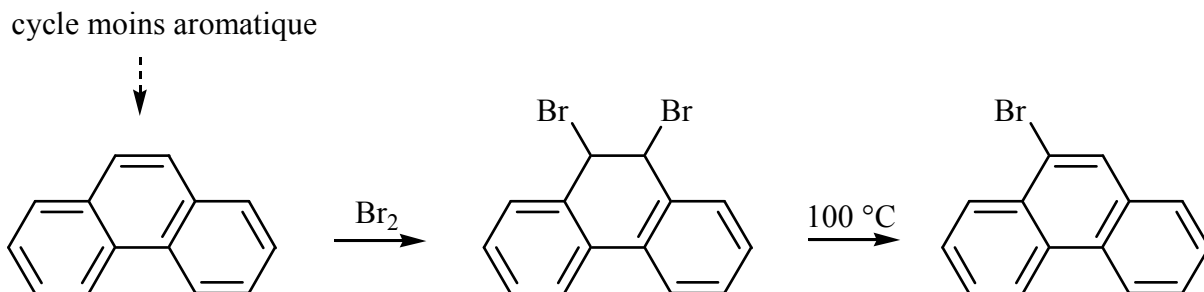
Table des énergies de résonance associées à l'aromaticité de certaines molécules.

Molécule	Energies de résonance (kcal/mol)	Formes limites de Kékulé
Benzène	36	2
Naphtalène	61 (30/cycle)	3
Anthracène	86 (28.6/cycle)	4
Phénanthrène	99 (33/cycle)	5
Biphényle	74	4
Azulène	31	2
Cyclooctatétraène	4	
Biphénylène	20	5
Tropolone	21	2
p-Benzoquinone	3	
Furanne	22	
Pyrrole	25	
Thiophène	28	
Pyridine	31	

Les molécules hétéroaromatiques peuvent subir aussi des réactions de substitution. La substitution du pyrrole, par exemple, se produit à la position 2 plutôt que 3 car le carbocation résultant a plus de formes limites de résonance que son rival.



Le cas du phénanthrène est spécial car il possède une double liaison plus réactive que les autres. La double liaison centrale peut réagir pour donner un composé d'addition stable. La substitution requiert donc une deuxième étape ou un des groupements est éliminé. Ceci se produit car l'aromaticité du cycle central est beaucoup plus faible que celle des deux autres cycles. La perte d'un proton, d'un lien σ , pour générer un lien π qui ne profite pas beaucoup de la stabilité que procure l'aromaticité est moins favorable. Il faut donc chauffer ou traiter le produit d'addition avec une base pour obtenir le produit de substitution. Quelques fois, le produit de substitution peut être formé majoritairement sans chauffer ou sans traitement à la base, dépendamment de la nature du phénanthrène ou de l'électrophile.



7.14 RÉSUMÉ DES RÉACTIVITÉS

Table de réactivité des différents noyaux aromatiques et électrophiles

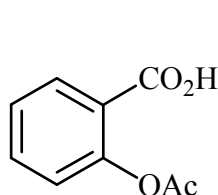
Substituant	Effet	Électrophile capable de réagir
O ⁻ , NH ₂ , NR ₂ , OH, OR, NCOR, OCOR, OCO ₂ R	Fortement activant	HC≡N ⁺ -H
alkyle, aryle	Faiblement activant	R ₃ C ⁺ ou RCH ₂ X--MX ₃ , R-C≡O ⁺ , H ⁺ , R ₂ C=O ⁺ -H
F, I < Cl, Br	Faiblement désactivant	voir ci-bas
CN, CO ₂ H, CHO, COR, SO ₃ H, NO ₂ , < ⁺ NR ₃	Fortement désactivant	Br ₂ et Cl ₂ avec MX ₃ , NO ₂ ⁺ , SO ₃

Notez que les électrophiles capables de réagir avec les noyaux aromatiques les moins activés sont automatiquement capables de réagir avec les composés aromatiques plus activés.

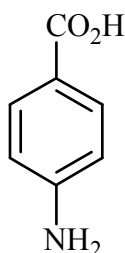
CHAPITRE 8 : SYNTHÈSE DE COMPOSÉS AROMATIQUES

8.1 COMPOSÉS AROMATIQUES COMMERCIAUX.

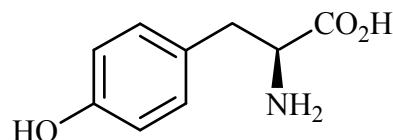
Nous avons vu dans les deux chapitres précédents comment substituer un proton ou un autre groupement sur un noyau aromatique par un halogène, un nitro, un acide sulfonique, un alkyle et un acyle. Les composés aromatiques et polyaromatiques forment une très grande famille de composés naturels et synthétiques avec des utilisations extrêmement variées dans l'industrie pharmaceutique, agrochimique et pétrolière et dans l'industrie des polymères, des parfums, et bien d'autres encore.



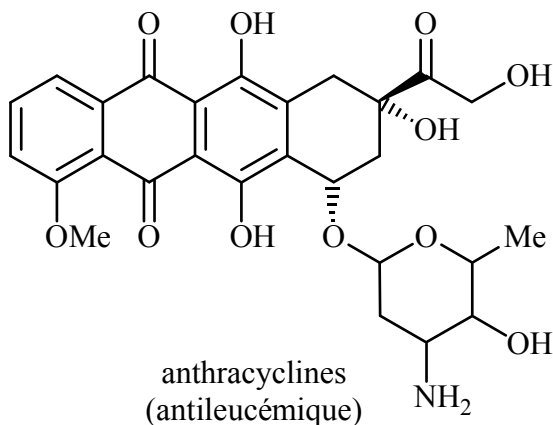
acide acétylsalicylique
(aspirine)



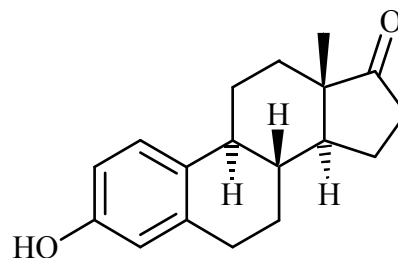
acide *p*-amino benzoïque
(PABA, crème solaire)



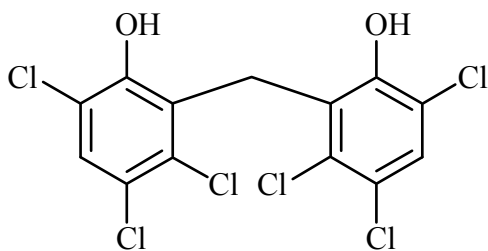
tyrosine
(acide aminé)



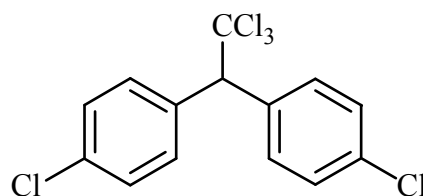
anthracyclines
(antileucémique)



progestérone
(hormone)



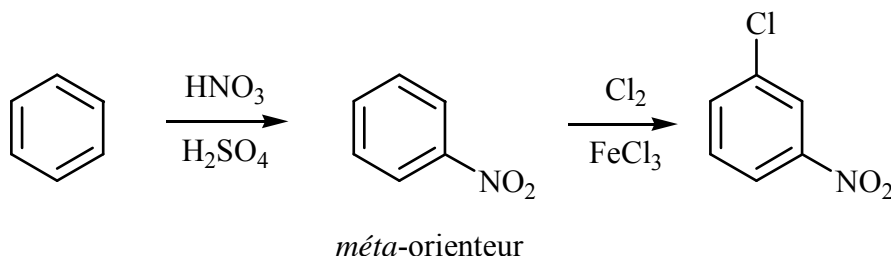
hexachlorophène
(désinfectant)



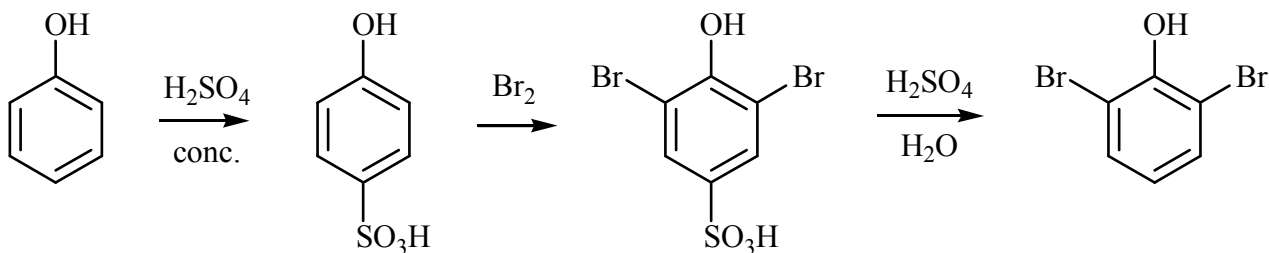
dichlorodiphényltrichloroéthane
(DDT)

8.2 L'ORIENTATION DES SUBSTITUANTS

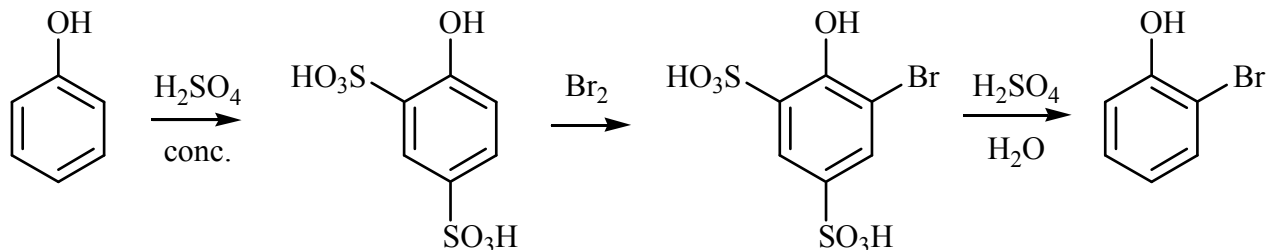
La première difficulté rencontrée lors de la synthèse de molécules aromatiques est la position relative des substituants (*ortho*, *mé*ta, *para*). L'ordre dans lequel chaque substituant sera introduit est donc important puisque chacun des substituants peut diriger la substitution du prochain groupement de différente façon. Par exemple, la fabrication du *m*-chloronitrobenzène se fait mieux en nitrant d'abord le benzène puis en substituant par le chlore ensuite. En fait, la chloration du nitrobenzène devrait être *mé*ta-sélective, le groupement nitro étant *mé*ta-orienteur. Si le chlore est introduit en premier, celui-ci orientera la nitration en *ortho* et *para*.



La position *ortho* des benzènes substitués est plus stériquement encombrée et par conséquent la synthèse des isomères *ortho* est plus difficile. Pour pallier à ce problème, le groupement acide sulfonique est utilisé comme groupement protecteur de la position *para*. La sulfonation est très sélective pour la position *para*. Une fois l'acide sulfonique introduit, les substitutions en position *ortho* sont effectuées, puis l'acide sulfonique est enlevé.

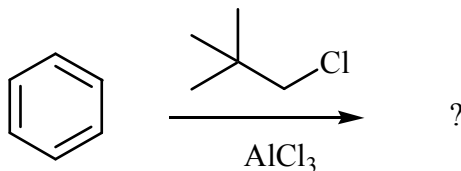


Il est même possible de mettre deux groupements sulfoniques en contrôlant le temps de réaction. En effet, puisque le groupement acide sulfonique désactive le noyau aromatique, la deuxième réaction de sulfonation est plus lente que la première et la troisième encore plus lente que la deuxième. Ainsi il est possible de substituer sélectivement une seule position *ortho* par un autre électrophile.

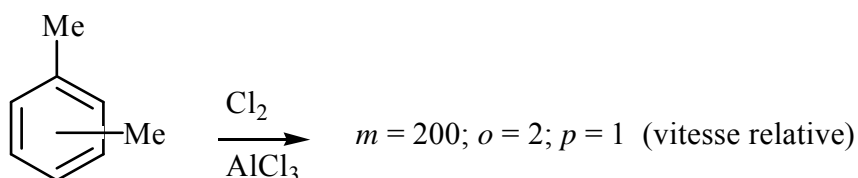


8.3 PROBLÈMES À FAIRE EN CLASSE PORTANT SUR LES CHAPITRES 6, 7 ET 8.

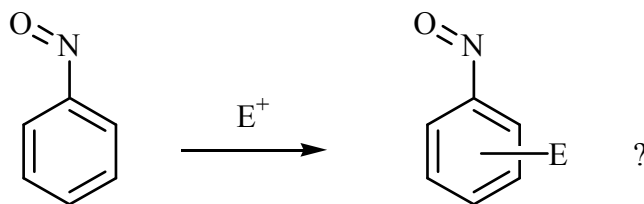
a) Indiquez le produit majoritaire de la réaction suivante et proposez un mécanisme.



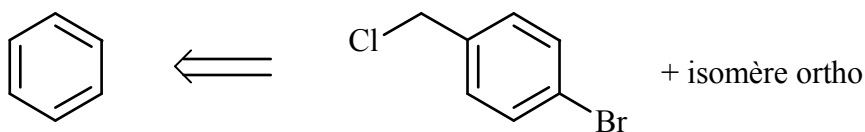
b) Expliquez clairement pourquoi le *m*-xylène subit la chloration 200 fois plus vite que l'*o*-xylène ou le *p*-xylène.



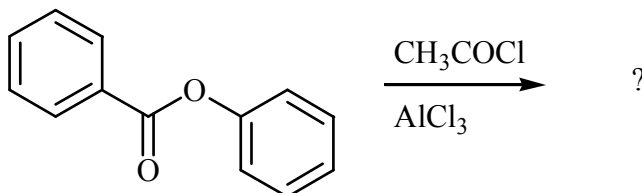
c) Prédisez et expliquez le pouvoir orienteur du groupe nitroso. Est-il désactivant ou activant?



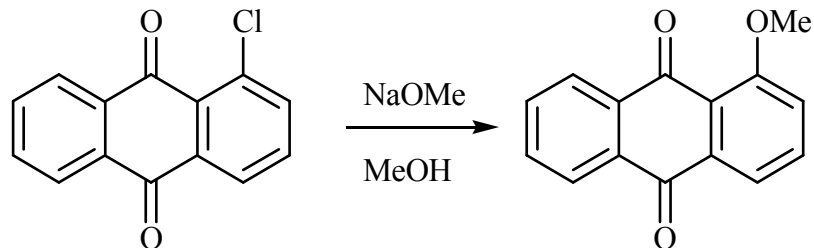
d) Faites la synthèse du produit de droite à partir du produit de gauche.



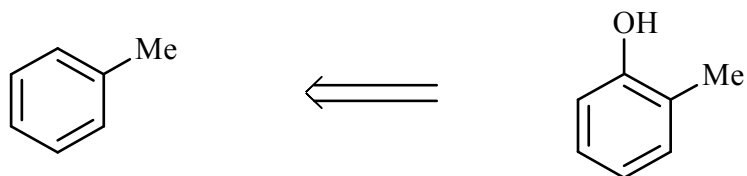
e) Prédisez le produit majoritaire.



f) Proposez un mécanisme pour la réaction suivante.

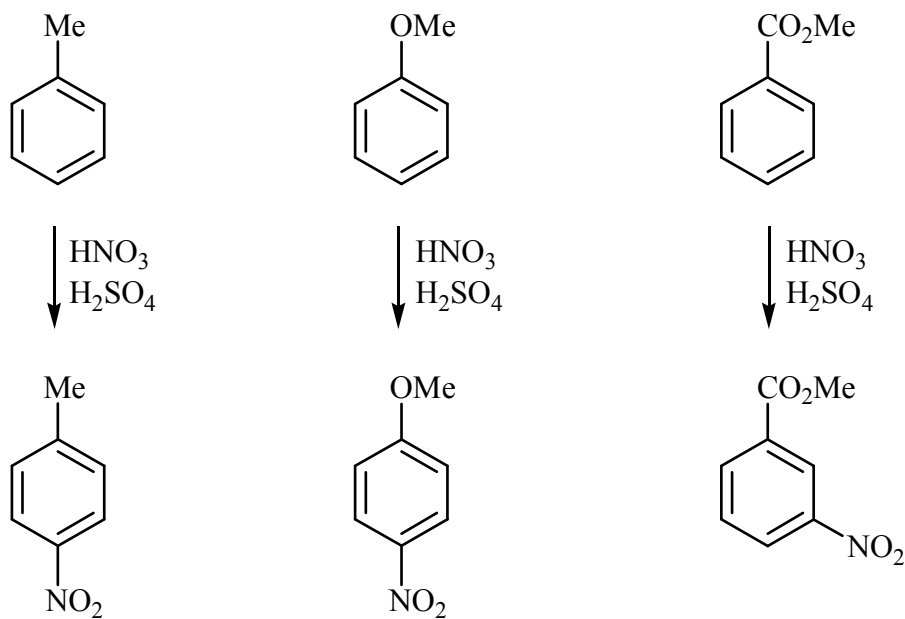


g) Proposez une synthèse du produit de droite à partir du produit de gauche.

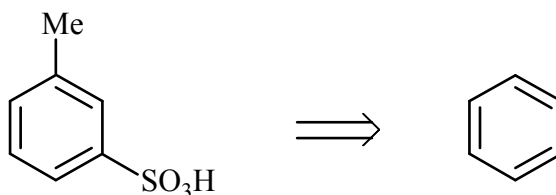


8.4 PROBLÈMES SUPPLÉMENTAIRES

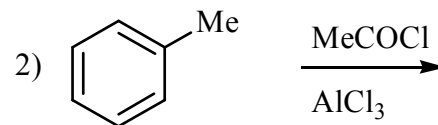
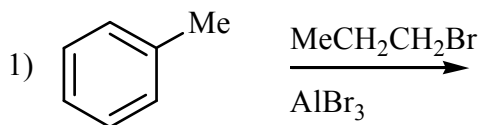
i) Laquelle de ces trois nitrations passera par un état de transition le plus "tôt"? Dessinez cet état de transition.



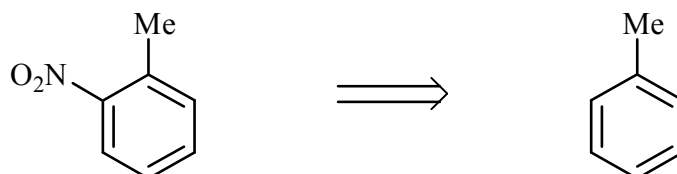
j) Fabriquez le produit de gauche à partir de celui de droite.



k) Indiquez le(s) produit(s) majoritaire(s).

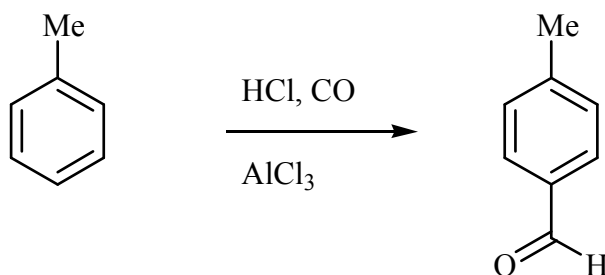


l) Fabriquez l'*o*-nitrotoluène à partir du toluène, sans contamination par l'isomère *para* (indice: la sulfonation est presque 100% *para*-sélective même pour les groupements peu donneurs).

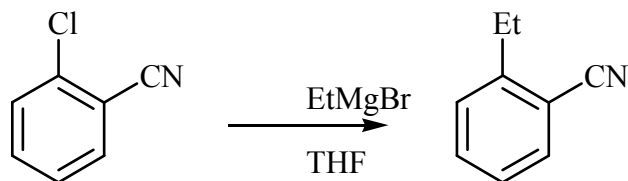
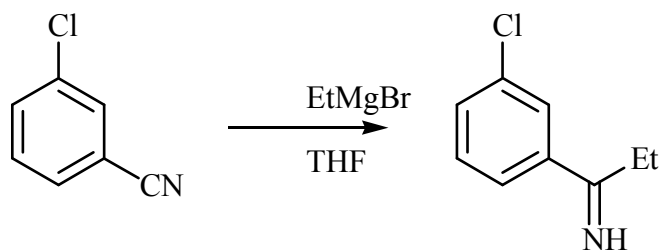


m) Puisque vous savez maintenant que la sulfonation est très *para* sélective, même pour les groupements peu donneurs, tentez d'expliquer ce phénomène. **Attention** ! Il y a deux volets à cette questions: d'abord pourquoi est-ce *para* sélectif et ensuite pourquoi l'est-ce même avec des groupements peu donneurs.

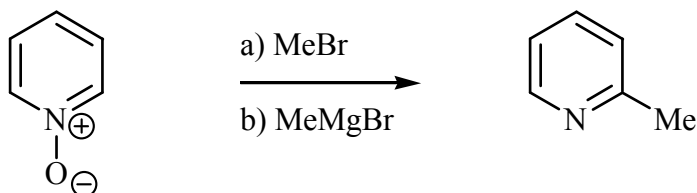
n) Proposez un mécanisme complet pour la réaction de Gatterman-Koch.



o) Pourquoi le *m*-chlorocyanobenzène donne-t-il l'imine lorsqu'il réagit avec le bromure d'éthylmagnésium alors que l'*o*-chlorocyanobenzène donne l'*o*-éthylcyanobenzène?



p) Proposez un mécanisme complet pour les réactions suivantes.



q) **Clayden, Chapitre 22:** 2-4, 6, 7, 9, 10, 12.

r) **Hornback, Chapitre 18:** 1-4, 6, *7, 8, 10, 12-15, *16, 17, 20, *21, 22, 23, *31, *32, 39, 40, 41a-i, 44, *45, *46, 48, 51, 52, *53, 54, *57, 58, *59, *60, 62, 70.

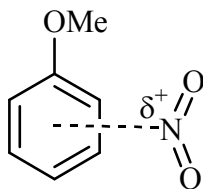
s) **Pine, Chapitre 17:** 9, *10, 12, 14-16, 24, *25, 27, *28.

t) **Pine, Chapitre 18:** 2, 5, 7, 8, 10, 12a, 15, 16, 18, 19a,c,e-f, 20, 24, *25, 26, 32, *35a-f,h-i, 40a-c, 46, 47b, 49, 51a-d,f, *53a,b,e,g, 56a.

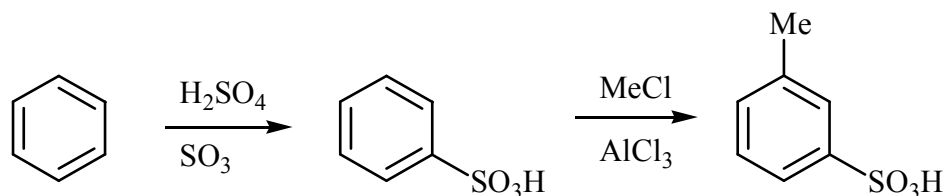
u) **Pine, Chapitre 19:** 1, 3, *4, 14a, 15, 18c, 19, 24.

8.5 RÉPONSES AUX PROBLÈMES SUPPLÉMENTAIRES

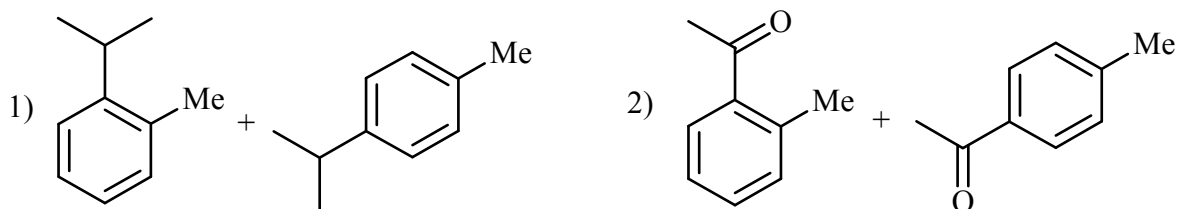
i) Puisque nous comparons des nitrations, le noyau aromatique le plus réactif donnera lieu à l'état de transition le plus tôt. Celui-ci ressemblera au complexe π .



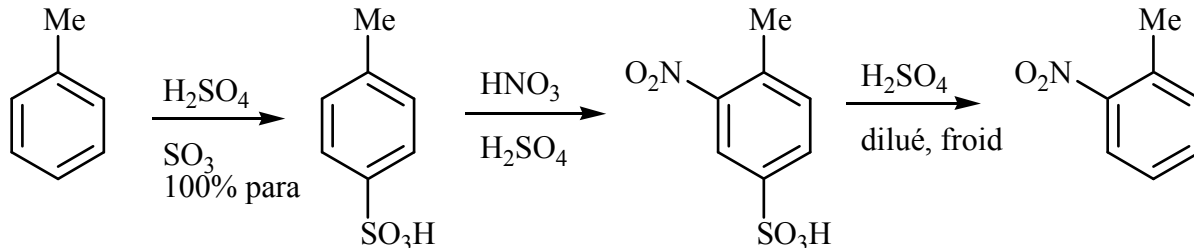
j)



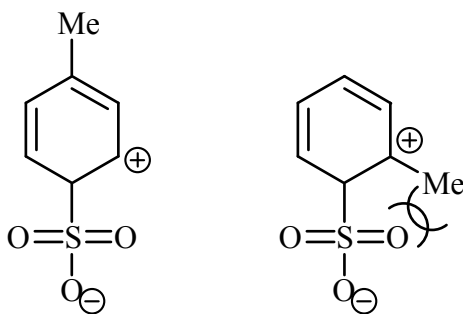
k)



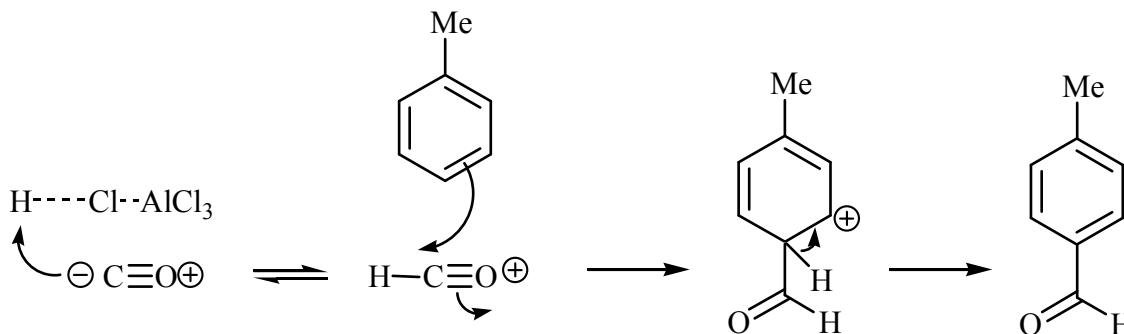
1)



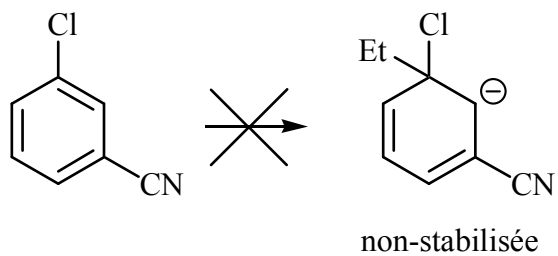
m) L'effet stérique explique pourquoi la position para est favorisé par rapport à la position ortho. L'agent de sulfonation SO_3 est gros. Mais il est aussi un pauvre électrophile et donc la réaction passe par un état de transition très tard qui ressemble au complexe σ . Ceci explique que même les groupements peu donneur vont diriger para avec beaucoup de sélectivité.



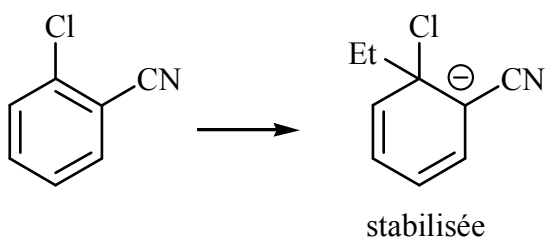
n) Le AlCl_3 rend l'acide chlorhydrique encore plus acide et capable de protoner le monoxyde de carbone. L'autre possibilité est la formation de $\text{Cl}_3\text{Al} \cdots \text{C}\equiv\text{O}^+$ et sa protonation subséquente.



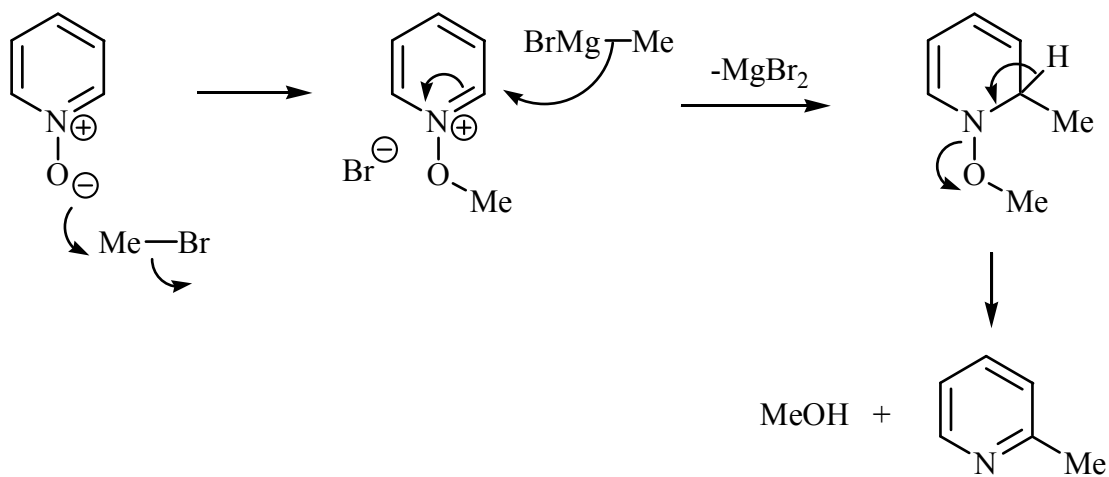
o)



Attaque sur le nitrile plus facile.

Attaque sur le noyau aromatique favorisé
par la stabilisation de la charge

p)



BIBLIOGRAPHIE

J.P. Clayden, N. Greeves, S. Warren et P.D. Wothers «Organic Chemistry», Éd. Oxford University Press, New York, 2001, 1512 pages.

J.P. Clayden, N. Greeves, S. Warren et P.D. Wothers «Chimie Organique», traduit de l'anglais par A. Prouse, Éd. De BoeckUniversité, Paris, 2003, 1508 pages.

S. Warren «Solutions manual to accompany Organic Chemistry», Éd. Oxford University Press, New York, 2001, 510 pages.

J.M. Hornback «Organic Chemistry», Éd. Brooks/Cole, Belmont, 1993, 1256 pages.

S.H. Pine «Organic Chemistry», 5^{ième} édition, Éd. McGraw-Hill, New York, 1987, 1187 pages.