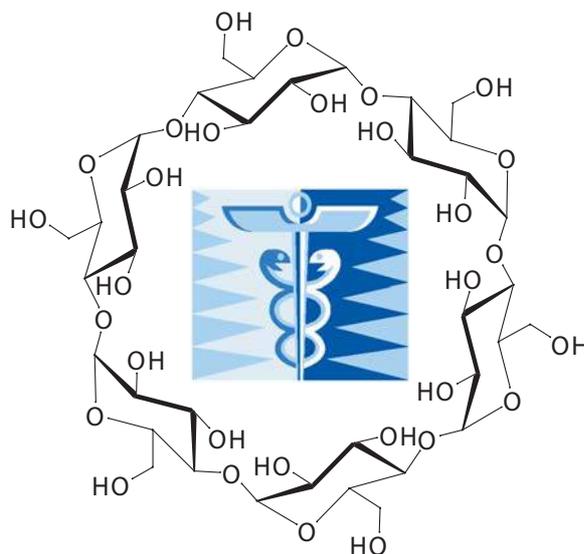




Université Pierre et Marie Curie
PCEM 1



Document d'accompagnement
de chimie organique (2007)

L. Fensterbank/L. Jullien

Préambule

Il existe sur Terre plusieurs centaines de millions d'espèces chimiques organiques, c'est-à-dire majoritairement constituées des quatre éléments : carbone, hydrogène, oxygène et azote. À titre d'exemple, notre lecteur en contient de l'ordre d'un million. Cette confrontation des nombres est immédiatement frappante : comment peut-on en effet former autant d'espèces distinctes avec un vocabulaire réduit de quatre lettres ? Il aurait pu se faire qu'il existât une énorme diversité de modes de liaison entre atomes constituant les molécules organiques. D'une manière étonnante mais finalement heureuse pour le chimiste, il n'en est rien. C'est en réalité la variété des assemblages entre un nombre limité de modules constitués le plus souvent de quelques atomes qui est à l'origine du répertoire gigantesque des molécules organiques existant sur notre planète.

La richesse combinatoire de la chimie organique n'est pas sans rappeler celle qu'offre la biologie avec ses assemblages incroyablement divers d'éléments singuliers (ADN, cellule, . . .) ; la structure et le comportement des molécules organiques sont cependant aujourd'hui considérablement plus intelligibles que ceux des constituants du vivant. Grâce à l'admirable travail réalisé par les chimistes depuis le milieu du XIX^{ème} siècle, il suffit pour cela de disposer d'un corpus réduit de connaissances qui intègre la présentation et les clefs de lecture du comportement des modules élémentaires de la chimie organique. C'est l'essentiel de ce corpus que ce livre concis se propose de réunir et de transmettre au lecteur.

Avant-Propos

L'analyse des propriétés structurales et de la réactivité des fonctions constitue le menu classique de l'enseignement de la chimie organique au niveau du premier cycle universitaire. La structure de cet ouvrage comporte ainsi deux parties respectivement intitulées Structure et Réactivité.

Après une brève introduction conçue pour contextualiser ce livre de cours dans un cadre expérimental, la partie Structure s'ouvre sur la mise en place de la description statique des objets de la chimie organique dans la section Molécules : Structure et implications. On commence par apprendre à dessiner et à lire des molécules. On leur donne ensuite un nom. On constate à cette occasion qu'il est nécessaire de mettre en place un algorithme et des règles rigoureux pour résoudre un problème délicat. Il se trouve en effet que des molécules similaires, par exemple qui contiennent les mêmes modules élémentaires, peuvent présenter des comportements radicalement distincts. Ce phénomène est en particulier illustré de façon spectaculaire avec la notion de chiralité, aux conséquences multiples dans le contexte biologique.

Pour riche qu'elle soit, la description statique des molécules n'informe ni sur le passé, ni sur le futur des molécules ; elle décrit un présent qui apparaît comme figé et immuable. Or le monde microscopique de la chimie organique est grouillant et en perpétuel reconstruction ; les molécules se déforment, se réorientent, se déplacent et réagissent sans cesse. Dans ce contexte, ce n'est pas le moindre des paradoxes que le chimiste organicien arrive à faire surgir un corps pur élaboré d'un tel chaos, ou bien que l'évolution biologique ait amené à des formes d'organisation de la matière aussi singulière que les êtres vivants. Ces comportements trouvent leur origine dans des considérations énergétiques qui constituent le cadre d'analyse du destin des molécules. C'est dans cette perspective que cet ouvrage introduit les facteurs structuraux et environnementaux gouvernant le comportement dynamique des molécules dans la section Molécules : Energie et implications.

Ainsi équipé, le lecteur est en mesure d'aborder la seconde partie de ce livre : Réactivité. Nous avons souhaité l'ouvrir par une section introduisant les fondamentaux en réactivité. Il est en effet essentiel de partager des symboles communs pour communiquer efficacement. C'est par exemple ainsi que nous avons systématiquement retenu le symbole de la flèche simple (\rightarrow) pour écrire des bilans de transformations et celui de la flèche double (\rightleftharpoons) dans l'écriture de toutes les étapes des mécanismes ; nous estimons en particulier que ce choix facilite considérablement l'apprentissage initial. Nous nous sommes par ailleurs efforcés de dégager le plus tôt possible la méthode permettant d'assimiler rapidement les principes de réactivité organique. Le lecteur est invité à mobiliser les propriétés d'électronégativité des éléments de la chimie organique et à se concentrer dans un premier temps sur les mécanismes dont le nombre est réduit et qui constituent des outils d'une grande puissance opérationnelle. Ces mécanismes forment la clef d'in-

interprétation des bilans de transformation dont l'écriture, quoiqu'objective, présente un certain caractère arbitraire pour le non-initié.

L'organisation des sections suivantes respecte une progression privilégiant les mécanismes comme fondements de l'intelligibilité de la réactivité organique. Pour des raisons qui apparaîtront à la lecture du manuscrit, cette organisation se rapproche de la progression classiquement adoptée qui repose sur le nombre d'oxydation de l'atome de carbone porteur de la fonction. Les fonctions monovalentes fournissent l'occasion d'introduire les notions de nucléophile et d'électrophile qui forment la clef de voute de la réactivité à deux électrons impliquée dans les réactions décrites dans cet ouvrage. Les substitutions nucléophiles des dérivés halogénés donnent lieu à l'écriture des premiers mécanismes abordés. La dualité nucléophilie/basicité permet ensuite naturellement d'aborder les réactions d'élimination. On retrouve les champs de réactivité précédents chez les alcools et les amines dont les propriétés basiques permettent par ailleurs d'introduire la notion d'activation électrophile qui justifie la protonation systématique dans l'écriture des mécanismes en milieu acide. On s'intéresse ensuite aux hydrocarbures insaturés en privilégiant les dérivés éthyléniques qui contiennent une double liaison entre deux atomes de carbone. Cet élément structural détermine un champ inédit de réactions : celui des additions. Tout comme les dérivés éthyléniques, les fonctions divalentes, identifiées ici aux dérivés carbonylés, possèdent une double liaison. Elles aussi donnent lieu à des réactions d'addition. Cependant, la différence d'électronégativité entre les éléments carbone et oxygène modifie le mécanisme d'addition. Electrophile avec les dérivés éthyléniques, elle devient nucléophile avec les dérivés carbonylés. La partie de réactivité se clôt avec la présentation de fonctions trivalentes dérivées de la fonction acide carboxylique. Ces fonctions présentent de nombreux points communs avec les dérivés carbonylés. Les mécanismes débutent par une addition nucléophile. Toutefois, la présence d'un groupement partant détermine ici une étape supplémentaire d'élimination.

Les choix précédemment explicités d'un discours ramassé destiné à accélérer l'assimilation des principes fondamentaux nous ont amenés à introduire des appendices en nombre important. Les appendices de la première partie du livre fournissent démonstration (Calcul du nombre d'insaturations), algorithmes d'analyse stéréochimique (Organigramme de l'isomérie) et prolongement du cours (Chiralité, activité optique et symétrie). Ceux de la seconde partie possèdent un caractère plus arbitraire. À l'exception de l'ouverture des époxydes qui trouve assez mal sa place dans le fil du manuscrit, ils ne font pas en effet actuellement partie du programme de Premier Cycle d'Etudes Médicales 1^{ère} année de l'Université Paris VI qui fournit le propos de ce livre. Il nous a cependant semblé souhaitable de les intégrer à cet ouvrage. Les diagrammes d'énergie sont introduits comme une aide à la formalisation des considérations énergétiques gouvernant la réactivité. Nous avons par ailleurs choisi de conserver la présentation des réactivités des dérivés acétyléniques et aromatiques. Du point de vue mécanistique, les alcynes prolongent en effet le discours des alcènes. En revanche, les aromatiques introduisent une rupture vis-à-vis des autres hydrocarbures insaturés étudiés : leur aromaticité entraîne qu'à l'étape d'addition succède désormais une étape d'élimination.

Ce document a bénéficié de la relecture attentive de ses auteurs. Il a déjà profité des critiques, remarques, . . . de ceux qui vous ont précédés. Participez vous-mêmes à la définition de l'avenir : signalez nous les erreurs et transmettez nous les commentaires et suggestions que vous aura inspiré la lecture, active et rigoureuse, de ce manuscrit.

Ludovic Jullien et Louis Fensterbank
Paris, le 8 juin 2007

Table des matières

I	Structure	11
1	De la substance aux molécules	13
1.1	Du mélange au corps pur	13
1.2	Du corps pur à la molécule	14
2	Molécules : Structure et implications	17
2.1	Représentation des molécules	17
2.1.1	L'information de composition moléculaire : la formule brute	17
2.1.2	L'information de topologie moléculaire : la formule de constitution	17
2.1.3	L'information tridimensionnelle	18
2.2	Les isoméries	20
2.2.1	Isoméries de constitution	20
2.2.2	Stéréoisoméries : première approche	21
2.3	Éléments de nomenclature	22
2.3.1	Lier un nom à une structure plane – Nommer le squelette et les fonctions	22
2.3.2	Lier un nom à une structure tridimensionnelle – Nommer les stéréoisomères : l'approche de Cahn, Ingold et Prelog	23
2.3.3	Autres systèmes de nomenclature	27
2.4	Retour sur la stéréoisomérisation	29
2.4.1	Chiralité	29
2.4.2	Énantiomérisation	30
2.4.3	Diastéréoisomérisation	30
2.4.4	Relations d'énantiomérisation/diastéréoisomérisation	30
2.4.5	Épimérisation	31
2.4.6	Relations structure-propriétés des isomères	31
3	Molécules : Énergie et implications	39
3.1	Les molécules : des objets déformables en mouvement	39
3.1.1	L'énergie de cohésion des molécules : l'énergie potentielle	39
3.1.2	À l'origine des mouvements moléculaires : l'énergie cinétique	40
3.1.3	Un cas générique de déformation moléculaire : la rotation interne de la molécule d'éthane	41
3.2	Facteurs déterminant l'énergie des états	42
3.2.1	L'encombrement stérique	42
3.2.2	L'effet inductif	45

3.2.3	L'effet mésomère	46
3.2.4	L'aromaticité	50
3.2.5	Tensions de cycles	50
3.2.6	Un exemple de liaison spécifique : la liaison hydrogène	51
3.2.7	Le solvant	52
II	Réactivité	53
4	Fondamentaux en réactivité	55
4.1	Squelette et fonctions	55
4.2	Conventions de représentation	56
4.3	Sur la piste des mécanismes	57
5	Les fonctions monovalentes	61
5.1	Les dérivés halogénés	62
5.1.1	Définitions	62
5.1.2	Caractéristiques physiques	63
5.1.3	Présentation générale de la réactivité des dérivés halogénés	63
5.1.4	Les substitutions nucléophiles comme illustrations des propriétés électrophiles des dérivés halogénés	63
5.1.5	Les éliminations comme illustrations des propriétés électrophiles des dérivés halogénés	69
5.1.6	Synthèse d'organométalliques	72
5.2	Les alcools	73
5.2.1	Définitions	73
5.2.2	Caractéristiques physiques	73
5.2.3	Présentation générale de la réactivité des alcools	73
5.2.4	Propriétés acido-basiques des alcools	74
5.2.5	Propriétés nucléophiles des alcools et des alcoolates	76
5.2.6	Propriétés électrophiles des alcools et de leurs acides conjugués	77
5.2.7	Réactions d'oxydo-réduction	80
5.3	Les amines	81
5.3.1	Définitions	81
5.3.2	Caractéristiques physiques	81
5.3.3	Présentation générale de la réactivité des amines	82
5.3.4	Propriétés acido-basiques des amines	83
5.3.5	Propriétés nucléophiles des amines	83
5.3.6	Propriétés électrophiles des ions ammoniums	85
6	Les alcènes comme hydrocarbures insaturés	87
6.1	Définitions	88
6.2	Caractéristiques physiques	88
6.3	Présentation générale de la réactivité des alcènes	89
6.4	Manifestations de la nucléophilie des alcènes	90
6.4.1	Addition des dihalogènes X_2	91
6.4.2	Addition des acides halogénés HX	93
6.4.3	Addition de l'eau en milieu acide	95
6.4.4	Hydrogénation catalytique des alcènes	96

6.5	Réactions d'oxydation des alcènes	98
6.5.1	Réaction d'époxydation des alcènes	98
6.5.2	Réaction d'ozonolyse des alcènes	99
7	Les fonctions divalentes	101
7.1	Définitions	101
7.2	Propriétés physiques	101
7.3	Présentation générale de la réactivité des dérivés carbonylés	102
7.4	Additions nucléophiles sur les dérivés carbonylés	103
7.4.1	Synthèse des cyanhydrines	103
7.4.2	Addition nucléophile des dérivés organométalliques	104
7.4.3	Réduction des dérivés carbonylés par les hydrures mixtes	105
7.4.4	Synthèse des hydrates et des acétals	106
7.4.5	Synthèse des imines	109
7.5	Réactions dues à la mobilité de proton α	110
7.5.1	Formation des énols et énolates	110
7.5.2	Alkylation des énolates	111
7.5.3	Additions nucléophiles des énols et énolates sur les dérivés carbonylés	112
8	Les fonctions trivalentes	117
8.1	Définitions	117
8.2	Propriétés physiques	118
8.3	Réactivité des dérivés carboxylés	118
8.4	Propriétés acido-basiques des dérivés carboxylés	119
8.4.1	Propriétés acides des acides carboxyliques	119
8.4.2	Propriétés basiques des amides	120
8.5	Additions nucléophiles sur les dérivés carboxylés	120
8.5.1	Réactions d'estérification/hydrolyse en milieu acide	120
8.5.2	Hydrolyse des esters et des amides en milieu basique	122
8.5.3	Réaction de transestérification en milieu acide	123
8.5.4	Transestérification des esters en milieu basique	124
8.5.5	Réaction des alcools et des amines avec les chlorures d'acyle et les anhydrides d'acides	125
8.5.6	Attaque des organomagnésiens sur les esters carboxyliques	127
8.5.7	Réduction des esters carboxyliques par le tétrahydroaluminure de lithium	127
8.6	Réactions dues à la mobilité de proton α	128
8.6.1	Réactions impliquant la mobilité d'un atome d'hydrogène en α du carboxyle	129
8.6.2	Décarboxylation des acides carboxyliques	130
III	Appendices	133
A	Calcul du nombre d'insaturations	135
B	Organigramme de l'isomérisation	137
C	Chiralité, activité optique et symétrie	139

D Diagrammes d'énergie	141
D.1 Notion de diagramme d'énergie	141
D.2 Compétition SN1/SN2	142
E Ouverture des époxydes	145
E.1 Ouverture des époxydes en milieu acide	145
E.2 Ouverture des époxydes en milieu basique	146
F Les alcynes	149
F.1 Définition	149
F.2 Caractéristiques physiques	149
F.3 Présentation générale de la réactivité des alcynes	150
F.4 Manifestations de la nucléophilie des alcynes	150
F.4.1 Addition des dihalogènes X_2	150
F.4.2 Addition de l'eau	151
F.4.3 Autres additions sur la triple liaison	152
G Le benzène et ses dérivés	155
G.1 Le caractère aromatique	155
G.2 Caractéristiques physiques	156
G.3 Présentation générale de la réactivité	157
G.4 Manifestations de la nucléophilie du benzène	158
G.4.1 Halogénations	159
G.4.2 Nitrations	159
G.4.3 Sulfonations	160
G.4.4 Alkylations de Friedel-Crafts	161
G.4.5 Acylations de Friedel-Crafts	163
G.5 Les dérivés monosubstitués du benzène	164
G.5.1 Position du problème	164
G.5.2 Étude d'un exemple : la réaction de nitration	164
G.5.3 Interprétation	165
G.5.4 Conclusion : Énoncé des règles de Holleman	168

Première partie

Structure

Chapitre 1

De la substance aux molécules

Ce cours de chimie organique raconte l'histoire de molécules qui existent. Faute d'espace et de temps, il réduit le discours au comportement mais ne saurait en effacer l'élaboration, construite sur l'expérience. Ce premier chapitre fournit quelques repères destinés à incarner des objets qui demeureraient abstraits en son absence.

1.1 Du mélange au corps pur

La matière naturelle ou synthétique est le plus souvent constituée de mélanges ; l'étude autant que l'utilisation des molécules nécessite ainsi une première étape de purification. De manière générale, une purification comporte trois étapes :

- *Dispersion*. Qu'elle implique fragmentation, concassage, broyage, . . . cette étape vise à augmenter la surface spécifique de l'échantillon. Elle favorise ainsi le passage des substances dans une autre phase (liquide le plus souvent), à la fois du point de vue thermodynamique et cinétique ;
- *Extraction*. Au cours de cette étape, on met en présence l'échantillon dispersé avec un solvant (eau, solvant organique, . . .) afin d'extraire intégralement l'espèce chimique recherchée (règle : "Like dissolves like" ou bien "Qui se ressemble s'assemble"). Une extraction met généralement en jeu des processus souvent peu sélectifs ; on obtient ainsi des mélanges ;
- *Séparation*. Cette opération permet de séparer les constituants du mélange. Elle fait intervenir deux ingrédients : une réaction chimique et un champ externe. La réaction chimique détermine la sélectivité de la séparation et le champ externe détermine le mouvement permettant de réaliser physiquement la séparation. Exemples : Distillation : réaction de changement de phase liquide-gaz + gravité ; Cristallisation : réaction de changement de phase solide-liquide + gravité ; Sublimation : réaction de changement de phase solide-gaz + gravité ; Extraction liquide-liquide : réaction de partage entre phases liquides + gravité ; Chromatographie : réaction chimique + gradient de pression ou capillarité (voir paragraphe 2.4.6).

La purification des mélanges fournit des fractions dont il s'agit de caractériser la pureté. Les critères de pureté les plus couramment utilisés au laboratoire pour démontrer qu'un corps est pur sont :

- Les températures de changement d'état. On utilise souvent le point de fusion ou le point d'ébullition disponibles dans des tables ;
- Les constantes physiques. Dans ce cours, on introduira par exemple le pouvoir rotatoire spécifique (voir paragraphe 2.4.6) ;

- Les chromatographies analytiques ;
- La microanalyse ou analyse centésimale (*vide infra*).

1.2 Du corps pur à la molécule

La première question du chimiste sur tout corps pur porte sur la nature et la quantité des éléments qu'il contient. La réponse est apportée grâce à l'analyse centésimale qui permet d'atteindre la composition molaire d'un corps pur. Pour cela, on prélève une masse m d'échantillon (liquide, solide ou gaz) de corps pur et on y dose l'élément X afin d'atteindre le pourcentage massique en élément X : $\%(m/m) = \frac{\text{masse de } X}{\text{masse totale } m} \times 100$. L'analyse centésimale est la liste des pourcentages massiques $\%(m/m)$ des différents éléments de la classification périodique : $\{\%(m/m)\}$.

Afin de dépasser la seule composition molaire pour atteindre la masse moléculaire, il est ensuite nécessaire de déterminer quelles sont les entités présentes dans le corps pur afin de s'assurer qu'il est bien constitué de molécules. En principe, on peut en effet avoir un corps pur constitué d'atomes (métaux ; ex : Fe), d'ions (solides ioniques ; ex : $NaCl$) ou de molécules (liquides et solides moléculaires ; ex : H_2O).

Pour un corps pur moléculaire, l'analyse centésimale ne donne accès qu'à un multiple de la masse moléculaire. Considérons par exemple un corps pur composé, de formule brute $C_xH_yO_z$ et de masse molaire $M = 12x + y + 16z$. La donnée de l'analyse centésimale ne permet pas de discriminer $C_xH_yO_z$ de masse molaire $M = 12x + y + 16z$ et $C_{nx}H_{ny}O_{nz}$ de masse molaire $nM = n \times (12x + y + 16z)$ qui donnent tous deux une même fraction massique en carbone, hydrogène et oxygène.

$$\begin{aligned} C[\%(m/m)] &= 100 \times (12x/M) & x/M &= (C/12 \times 100) \\ H[\%(m/m)] &= 100 \times (1y/M) & y/M &= (H/100) \\ O[\%(m/m)] &= 100 \times (16z/M) & z/M &= (O/16 \times 100) \end{aligned}$$

Une mesure complémentaire est ainsi nécessaire pour déterminer la masse moléculaire (historiquement : propriétés colligatives. Exemple : abaissement cryoscopique ; aujourd'hui : spectrométrie de masse). Muni de l'analyse centésimale et de la masse moléculaire, il est possible d'établir la formule brute de la molécule constituant le corps pur :

$$\text{Formule brute} = \{X_{n_x}\}$$

L'analyse centésimale est un critère de pureté. L'observation expérimentale peut en effet facilement être comparée avec la prévision théorique à partir de la formule brute. Exemple : éthanol C_2H_6O

$$\begin{aligned} C[\%(m/m)] &= 100 \times (12x/M) = 52,14 & x/M &= 4,345 \cdot 10^{-2} \approx 2/46 \\ H[\%(m/m)] &= 100 \times (1y/M) = 13,13 & y/M &= 13,13 \cdot 10^{-2} \approx 6/46 \\ O[\%(m/m)] &= 100 \times (16z/M) = 34,73 & z/M &= 2,171 \cdot 10^{-2} \approx 1/46 \end{aligned}$$

Une formule brute ne fournit que peu d'informations sur la structure spatiale d'une molécule (*vide infra*). Il est cependant possible d'obtenir des informations locales sur les environnements des atomes constituant la molécule grâce au caractère covalent des liaisons qui les unissent. Il existe alors en effet des règles précises d'assemblage et d'organisation des atomes dans une molécule de formule brute $\{X_{n_x}\}$.

La règle du duet et de l'octet impose la formule développée plane (Figure 1.1). La valence d'un élément est le nombre de liaisons covalentes qui lui permet de satisfaire aux règles du duet et de l'octet. Éléments monovalents : H, X (halogènes : F, Cl, Br, I) ; éléments divalents : O, S ; éléments trivalents : N, P ; éléments tétravalents : C, Si.¹

¹En chimie organique, on appelle souvent hétéroatomes les éléments non métalliques autres que le carbone et l'hydrogène. Les principaux sont l'oxygène, l'azote, les halogènes.

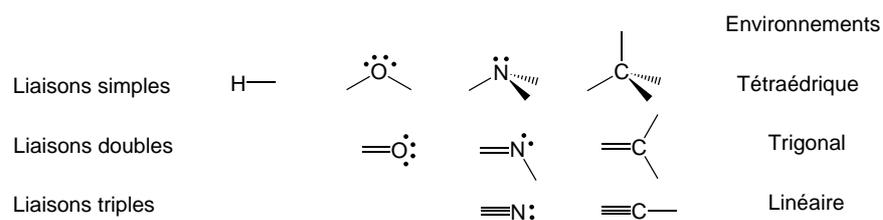


FIG. 1.1 – Les environnements des atomes de la chimie organique. Dans les environnements tétraédrique, trigonal et linéaire, les angles entre liaisons sont respectivement environ égaux à 109, 120 et 180 degrés. Les longueurs de liaison sont de l'ordre de 100 pm (1 pm = 10^{-12} m) (C-H : 107 pm ; C-C : 154 pm ; O-H : 96 pm ; C-O : 143 pm ; C-N : 147 pm ; N-H : 100 pm ; C=C : 135 pm ; C=O : 122 pm ; C≡C : 120 pm ; C≡N : 116 pm).

La règle de VSEPR (“*Valence Shell Electron Pair Repulsion*”) impose quant à elle la formule développée tridimensionnelle. De manière générale, la formule brute ne permet pas d'accéder à la formule développée tridimensionnelle ; il faut recourir à des méthodes d'analyse structurale (Diffraction des rayons X, Résonance magnétique nucléaire : RMN,...).

Chapitre 2

Molécules : Structure et implications

2.1 Représentation des molécules

Le chimiste utilise plusieurs représentations des molécules afin d'en exprimer différents points de vue.

2.1.1 L'information de composition moléculaire : la formule brute

Elle indique la nature et le nombre des atomes qui constituent la molécule. L'éthanol a pour formule brute C_2H_6O : la molécule d'éthanol contient 2 atomes de carbone, 6 atomes d'hydrogène et un atome d'oxygène.

2.1.2 L'information de topologie moléculaire : la formule de constitution

Elle indique comment les atomes d'une molécule sont liés entre eux.

Les graphes des liaisons constitue une première approche de représentation, formelle et d'usage limité (Tableau G.1).

	C1	C2	H1	H2	H3	H4	H5	H6	O
C1	-	+	+	+	-	-	-	-	+
C2	+	-	-	-	+	+	+	-	-
H1	+	-	-	-	-	-	-	-	-
H2	+	-	-	-	-	-	-	-	-
H3	-	+	-	-	-	-	-	-	-
H4	-	+	-	-	-	-	-	-	-
H5	-	+	-	-	-	-	-	-	-
H6	-	-	-	-	-	-	-	-	+
O	+	-	-	-	-	-	-	+	-

TAB. 2.1 – Graphe des liaisons de la molécule d'éthanol. + et - précisent respectivement qu'il existe ou non une liaison entre les atomes concernés. Ce graphe est difficilement utilisable lorsqu'il s'agit de se contruire rapidement une représentation explicite des molécules. En revanche, il est particulièrement adapté au stockage de l'information structurale dans les mémoires d'ordinateurs.

Les formules de constitution sont plus couramment employées en chimie (Figure 2.1).

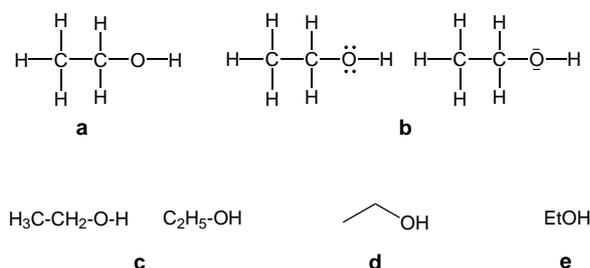


FIG. 2.1 – Formules de constitution de l'éthanol. a : Formule développée plane; b : Formules (ou représentations) de Lewis. Les doublets non liants sont représentés par une paire de points ou un tiret; c : Formules semi-développées; d : Formule topologique; e : Formule compacte où Et = éthyle (éth traduit la présence de 2 atomes de carbone dans la chaîne alkyle).

De façon générale, on ne fait apparaître explicitement des liaisons dans une formule de constitution que lorsqu'elles apportent une information signifiante à l'estimation du comportement moléculaire dans un contexte choisi.

La formule topologique est particulièrement bien adaptée à la représentation des molécules en chimie. Elle se concentre en effet sur les deux éléments fondamentaux qui caractérisent les propriétés moléculaires :

- Le squelette qui détermine une part importante des propriétés physiques et qui module la réactivité;
- Les fonctions qui sont essentiellement responsables de la réactivité.

Les règles gouvernant l'écriture topologique sont les suivantes :

- Liaisons $C - C$ représentées par des lignes brisées,
- Chaque extrémité de segment représente un atome de carbone,
- La multiplicité des liaisons est explicitée,
- Les atomes d'hydrogène ne sont généralement pas représentés (ils sont en nombre tels que la tétravalence du carbone est assurée),
- Les hétéroatomes (O, N, S, P, ...) sont indiqués ainsi que les atomes d'hydrogène auxquels ils sont liés.

2.1.3 L'information tridimensionnelle

Les formules de constitution ne précisent pas l'organisation spatiale des atomes autour de l'atome auquel ils sont liés. Outre les modèles moléculaires et certains logiciels informatiques, différentes représentations sont mises en œuvre afin de fournir une information tridimensionnelle. L'éthanol est à nouveau utilisé pour illustration.

Représentation de Cram

La représentation de Cram exprime fidèlement la géométrie moléculaire; elle fait en effet apparaître explicitement les atomes et les liaisons de la molécule en respectant les angles des liaisons (Figure 2.2).

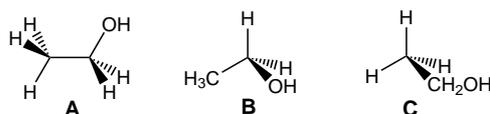


FIG. 2.2 – Principes de la représentation de Cram : i) trait normal : liaison située dans le plan ; ii) trait allongé plein : liaison entre un atome situé dans le plan et un atome situé en avant de ce plan ; iii) Trait allongé hachuré : liaison entre un atome situé dans le plan et un atome situé en arrière de ce plan. On place généralement la chaîne hydrocarbonée la plus longue dans le plan de la figure (représentation A).

Représentation de Newman

La représentation de Newman implique une projection (on parle ainsi parfois de projection de Newman). Cette représentation singularise une liaison utilisée pour définir le plan de projection (Figure 2.3). Elle est particulièrement employée lorsqu'on s'intéresse aux aspects conformationnels des molécules.

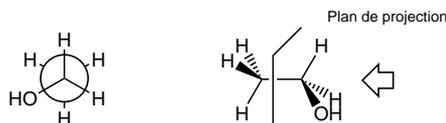


FIG. 2.3 – Principes de la représentation de Newman : i) la molécule est regardée dans l'axe de la liaison entre deux atomes voisins ; ii) les liaisons issues des deux atomes sont projetées sur un plan perpendiculaire à l'axe de la liaison étudiée. Les liaisons de l'atome le plus éloigné sont représentées par des segments radiaux s'arrêtant à la périphérie du cercle explicitant le plan de projection, celles de l'atome le plus proche sont figurées par des segments issus du centre du cercle.

Représentation de Fischer

La représentation de Fischer privilégie un atome en environnement tétraédrique. Cet atome et un axe bissecteur qui le contient définissent le plan de projection (Figure 2.4).

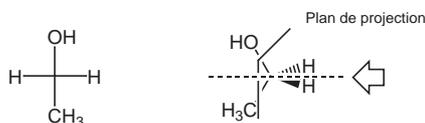


FIG. 2.4 – Principes de la représentation de Fischer : i) la molécule est regardée selon un axe bissecteur ; ii) les liaisons liant l'atome central aux atomes situés à l'arrière du plan de projection sont projetées sur ce plan et placées verticalement ; iii) les liaisons liant l'atome central aux atomes situés à l'avant du plan de projection sont projetées sur ce plan et placées horizontalement. Initialement conçue pour représenter certaines séries (oses, acides aminés ; voir paragraphe 2.4.5), la représentation de Fischer ne devrait être utilisée selon les instances internationales (International Union of Pure and Applied Chemistry ; IUPAC) qu'en appliquant les deux règles suivantes : i) disposer la chaîne hydrocarbonée la plus longue sur l'axe vertical ; ii) placer le chaînon de plus petit indice (le plus souvent associé au nombre d'oxydation de l'atome de carbone le plus élevé vers le haut ; voir paragraphe 2.3.1).

Représentation en perspective

Les représentations en perspective sont essentiellement mises en œuvre lors de la représentation de molécules cycliques (Figure 2.5). Elles sont en effet difficilement interprétables en série linéaire.

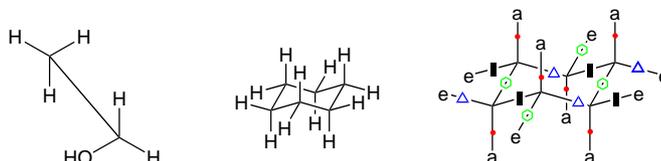


FIG. 2.5 – Représentation en perspective des molécules d'éthanol et de cyclohexane. Dans la représentation de l'éthanol, il est difficile d'identifier quelle partie de la molécule est présente au premier plan. Cette identification est plus aisée en série cyclique. Dans la représentation en perspective du cyclohexane, on constate le parallélisme des segments associés à deux liaisons opposées du cycle à six atomes de carbone. Chaque atome de carbone du cycle porte deux substituants respectivement dénommés : axial (a) et équatorial (e). Les substituants axiaux sont perpendiculaires au plan moyen du cycle qui est défini par les milieux des liaisons du cycle; ils alternent de part et d'autre de ce plan moyen lorsqu'on parcourt le cycle. Les substituants équatoriaux sont presque situés dans le plan moyen du cycle. Le parallélisme des liaisons observé dans le cycle s'exprime aussi dans les liaisons unissant le cycle aux substituants axiaux et équatoriaux.

2.2 Les isoméries

On définit les isomères comme des espèces chimiques de même formule brute.

La notion d'isomérisation est essentielle en chimie. En effet, les propriétés physico-chimiques des molécules dépendent non seulement des atomes qui les constituent, mais encore des liaisons qui les unissent. Les propriétés des isomères diffèrent à des degrés dépendant de la nature de l'isomérisation.

2.2.1 Isomérisation de constitution

Les isomères de constitution diffèrent par l'ordre ou la nature des liaisons (Figure 2.6).

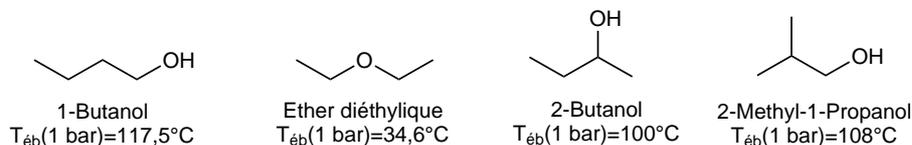


FIG. 2.6 – Exemples d'isomères de constitution de formule brute $C_4H_{10}O$. Les températures d'ébullition sont données à pression atmosphérique (1 bar).

On distingue trois isomérisations de constitution.

Isomérisation de fonction Les fonctions portées par le squelette diffèrent. Ce sont les isomères dont les propriétés physiques et chimiques diffèrent le plus. Ainsi, les alcools tels que le 1-butanol réagissent avec le sodium (Figure 2.6). En revanche, les éther-oxydes tels que l'éther diéthylique ne réagissent pas avec le sodium.

Isomérisation de position Les fonctions et squelette sont identiques ; seules les positions d'introduction des fonctions sur le squelette diffèrent. Exemple : les 1- et 2-butanol (Figure 2.6).

Isomérisation de squelette Les fonctions sont identiques mais les squelettes sont différents. Exemple : le 1-butanol et le 2-méthyl-1-propanol (Figure 2.6).

2.2.2 Stéréoisomérisation : première approche

Les stéréoisomères diffèrent par la disposition des atomes dans l'espace (Figure 2.7).

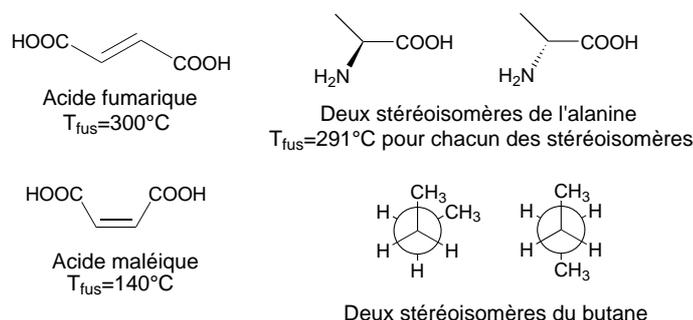


FIG. 2.7 – Exemples de couples de stéréoisomères : acide fumarique et acide maléique (avec leur température de fusion à 1 bar), deux stéréoisomères de configuration de l'alanine, deux stéréoisomères de conformation du butane.

La prise en compte du mode d'interconversion entre stéréoisomères permet de distinguer deux catégories de stéréoisomères.

Stéréoisomérisation de conformation Deux stéréoisomères de conformation (conformères) ne diffèrent que par rotation(s) autour de liaison(s) σ (Figure 2.8). La déformation associée est généralement peu coûteuse en énergie (*vide infra*).

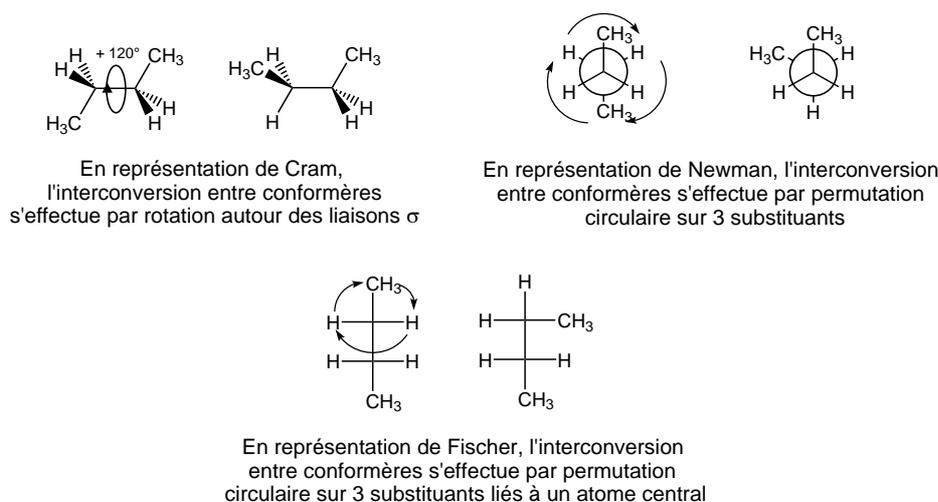


FIG. 2.8 – Illustration de la stéréoisomérisation de conformation : l'exemple du butane.

Stéréoisomérisie de configuration Des stéréoisomères qui ne sont pas des conformères sont stéréoisomères de configuration. De façon générale, le passage de l'un à l'autre nécessite des ruptures de liaisons (Figure 2.9). La déformation associée est coûteuse en énergie (*vide infra*).

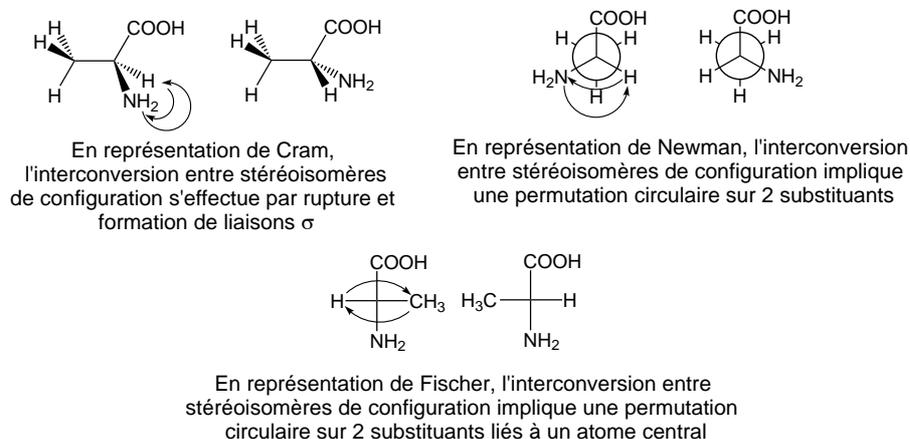


FIG. 2.9 – Illustration de la stéréoisomérisie de configuration : l'exemple de l'alanine.

2.3 Éléments de nomenclature

2.3.1 Lier un nom à une structure plane – Nommer le squelette et les fonctions

Trois règles :

1. Chercher la chaîne hydrocarbonée la plus longue contenant le groupe fonctionnel de nombre d'oxydation le plus élevé.¹
2. Numérotter les atomes de carbone de la chaîne de façon à ce que l'indice du groupe fonctionnel de nombre d'oxydation le plus élevé soit le plus petit.
3. Les substituants et leurs positions sur la chaîne sont ajoutés sous forme de préfixes ou de suffixes.

Les préfixes/suffixes des groupes fonctionnels les plus importants sont : halogéno- (dérivés halogénés ; fluoro, chloro, bromo et iodo), hydroxy- (alcools), amino- (amines), al- (aldéhydes), one- (cétones), carboxy- (acides carboxyliques). Les préfixes des radicaux hydrogénocarbonés les plus importants sont : méthyle (*Me-* : $-CH_3$), éthyle (*Et-* : $-CH_2CH_3$), propyle (*Pr-* : $-CH_2CH_2CH_3$), phényle (*Ph-* : $-C_6H_5$). Il existe de nombreux noms d'usage courant : acide acétique au lieu d'éthanoïque, acétone au lieu de propan-2-one,...

¹Dans le contexte de la chimie organique, le nombre d'oxydation de l'atome de carbone d'un groupe fonctionnel est égal au nombre de liaisons existant entre cet atome de carbone et tout atome plus électronégatif que lui. Par exemple, ce nombre est égal à un dans un alcool (dans la Figure 2.10, l'atome de carbone porteur du groupe $-OH$ est lié à un atome d'oxygène, à deux atomes de carbone et à un atome d'hydrogène. Hydrogène et carbone ont tous deux une électronégativité voisine et seul l'atome d'oxygène est considéré comme plus électronégatif que l'atome de carbone de la fonction) et à deux dans une cétone (l'atome de carbone de la fonction cétone de la Figure 2.10 est lié deux fois à un atome d'oxygène et deux fois à un atome de carbone).

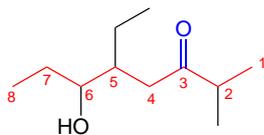


FIG. 2.10 – Exemple : 5-éthyl-6-hydroxy-2-méthyl-octan-3-one. La chaîne hydrocarbonée la plus longue contenant la fonction de nombre d'oxydation le plus élevé (ici la fonction cétone, de nombre d'oxydation égal à deux) contient huit atomes de carbone que l'on pourrait *a priori* numéroter de gauche à droite de 1 à 8 ou bien de 8 à 1. Dans le premier cas, la fonction cétone porterait l'indice 6 alors qu'il n'est que de 3 dans le second ; on adopte donc la numérotation de 8 à 1 de gauche à droite. Dans le nom de la molécule, on précise finalement la position des fonctions et radicaux portés par la chaîne principale en respectant l'ordre alphabétique.

2.3.2 Lier un nom à une structure tridimensionnelle – Nommer les stéréoisomères : l'approche de Cahn, Ingold et Prelog

On ne donne qu'un seul nom à la famille des conformères, en général inséparables à température ambiante (voir paragraphe 3.1.3). En revanche, un problème se pose pour les stéréoisomères de configuration qui ne s'interconvertissent généralement pas dans les conditions expérimentales utilisées.

Position du problème

La nomenclature mise en place au paragraphe précédent ne permet pas de distinguer deux stéréoisomères. Il y a donc ambiguïté puisque deux molécules distinctes doivent être associées à deux noms différents ; il s'agit donc de compléter les règles de nomenclature déjà mises en place. Les principales situations dans lesquelles ce problème se pose en chimie organique concernent des molécules contenant une double liaison $C = C$ (Figure 2.11) et les molécules contenant un atome en environnement tétraédrique porteur de quatre substituants distincts (Figure 2.12).

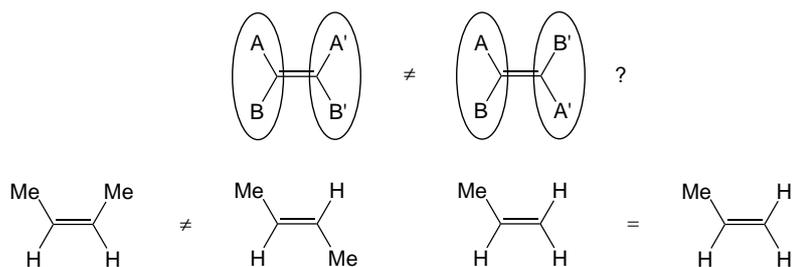


FIG. 2.11 – Une double liaison $C = C$ porte quatre substituants symbolisés ici par les lettres A , A' , B et B' . Cette molécule possède deux stéréoisomères de configuration à la condition : $A \neq B$ et $A' \neq B'$. Les molécules possédant A et A' (B et B') du même côté de la double liaison et A et A' (B et B') de part et d'autre de la double liaison sont alors distinctes (exemple des deux 2-butènes, respectivement (Z) et (E)). En revanche, cette molécule ne possède qu'un unique stéréoisomère si $A = B$ et/ou $A' = B'$ (exemple du propène).

Principe du système de nomenclature

L'utilisation de priorités entre groupes liés à l'élément donnant lieu à la stéréoisométrie de configuration permet de regrouper les stéréoisomères en deux catégories ; elle rend

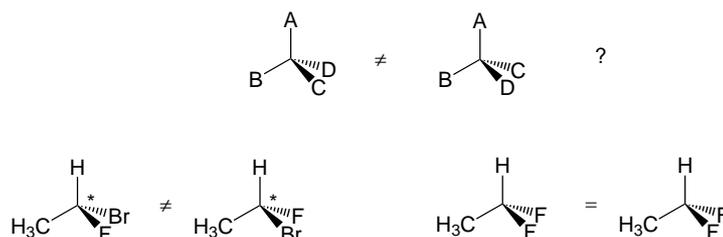


FIG. 2.12 – Une molécule contenant un atome en environnement tétraédrique portant quatre substituants A , B , C et D comporte deux stéréoisomères de configuration quand les substituants A – D sont différents. Dans cette situation, l’atome tétrasubstitué est qualifié d’asymétrique (ou stéréogène) et est le plus souvent indiqué à l’aide d’un astérisque *. En revanche, il n’existe qu’un unique stéréoisomère de configuration si l’atome tétrasubstitué porte au moins deux substituants identiques.

possible l’attribution d’une configuration absolue. On considère successivement le cas de la double liaison (Figures 2.13), et du carbone asymétrique (ou stéréogène) (Figures 2.14).

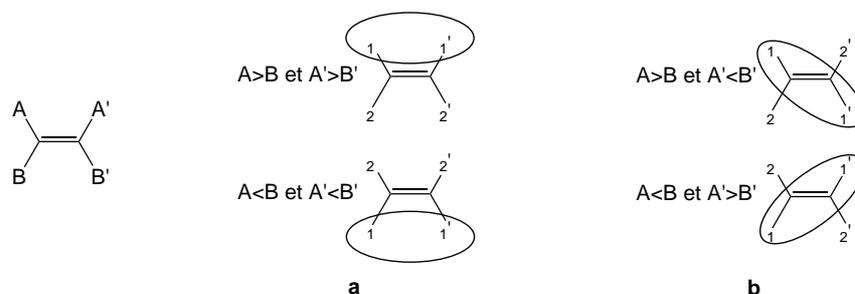


FIG. 2.13 – Dans l’hypothèse où $A \neq B$ et $A' \neq B'$, la définition d’une priorité $1/2$ et $1'/2'$ parmi $\{A, B\}$ et $\{A', B'\}$ permet de déterminer l’appartenance à l’une des deux catégories : (Z) et (E). Lorsque les groupes prioritaires 1 et $1'$ sont situés du même côté de la double liaison, la configuration absolue est (Z) (de la préposition allemande “zusammen” = ensemble) (a) ; la configuration absolue est (E) quand les groupes prioritaires 1 et $1'$ se trouvent de part et d’autre de la double liaison (de la postposition allemande “entgegen” = opposé) (b). Il est ainsi possible d’établir un lien univoque entre un nom et la structure tridimensionnelle du dérivé éthylénique.

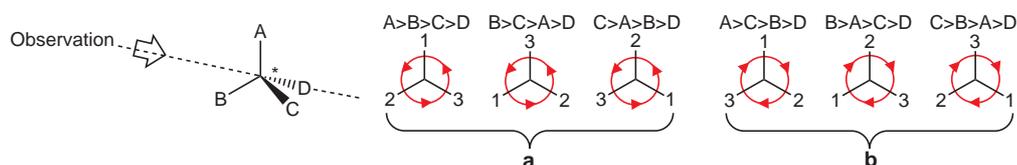


FIG. 2.14 – On considère un atome asymétrique porteur de quatre substituants différents $\{A, B, C, D\}$. On suppose ici que le groupe le moins prioritaire (priorité 4) est D . On effectue une projection de Newman selon la liaison entre l’atome de carbone asymétrique et le substituant D en plaçant conventionnellement ce dernier vers l’arrière. On peut ainsi obtenir 6 arrangements $1/2/3$ selon les priorités respectives des substituants $\{A, B, C\}$. Trois arrangements parcourent la suite $1/2/3$ dans le sens trigonométrique (a) ; leur configuration absolue est (S) (du latin “sinister” = gauche). Trois autres décrivent la suite $1/2/3$ dans le sens des aiguilles d’une montre (b) ; leur configuration absolue est (R) (du latin “rectus” = droite). La définition d’une priorité $1/2/3/4$ parmi $\{A, B, C, D\}$ associés à la connaissance de la configuration absolue, (R) ou (S), permettent d’atteindre la structure tridimensionnelle de la molécule.

Les règles de priorités de Cahn, Ingold et Prelog

Le paragraphe précédent montre que le problème de la nomenclature des stéréoisomères de configuration peut se résoudre si l'on dispose de règles de priorité. C'est tout le mérite de Cahn, Ingold et Prelog d'avoir introduit au prix d'un travail considérable un ensemble de règles permettant de donner un nom aux structures organiques les plus diverses. Les deux règles principales sont :

1. La priorité des atomes augmente lorsque leur numéro atomique Z augmente,
2. Pour deux atomes isotopes, la priorité augmente lorsque leur masse augmente.

Exemples : $Br > F > C > H$ (par la règle 1), $D > H$ (par la règle 2).

Mise en œuvre pour la détermination de configurations absolues

Le classement par ordre de priorité s'effectue par explorations concentriques à partir de l'atome central (attribution des configurations absolues $(R),(S)$) ou des atomes liés par une double liaison (attribution des configurations absolues $(Z),(E)$).

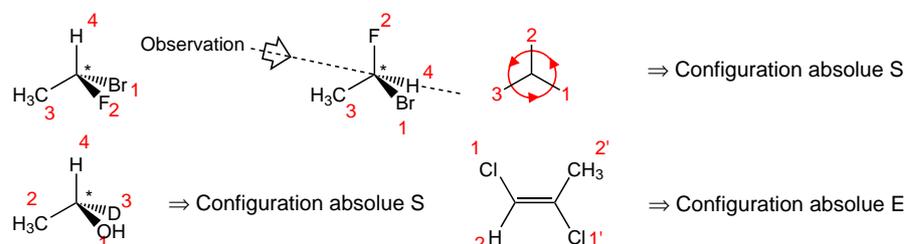


FIG. 2.15 – Exemples de déterminations de configurations absolues s'effectuant au rang 1.

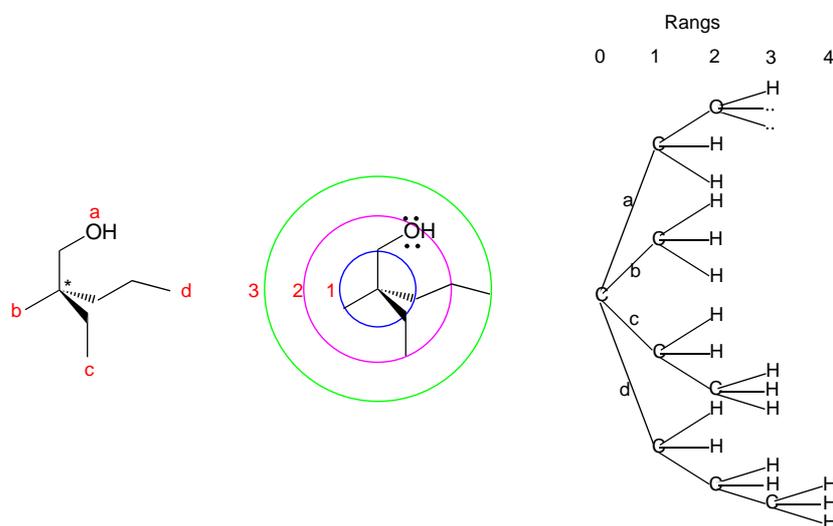


FIG. 2.16 – Exemple de détermination de configuration absolue ne pouvant s'effectuer au rang 1. La formule de la molécule de gauche peut être écrite sous forme d'un graphe des liaisons faisant apparaître les doublets non liants qui comptent pour $Z=0$. Par convention, la branche issue de l'atome central qui est prise en compte pour la détermination à un rang donné passe par les atomes de Z les plus élevés à ce rang. Ainsi : Indétermination au rang 1 ; au rang 2, $a > (c, d) > b$; au rang 3, $d > c$. D'où : $a > d > c > b$. La configuration absolue recherchée est donc (R) .

1. Dans les cas les plus simples, la détermination des configurations absolues est possible au rang 1 (Figure 2.15).
2. Il arrive parfois que la détermination des configurations absolues ne soit pas possible au rang 1, par exemple parce que deux atomes identiques y apparaissent. Il est alors nécessaire de passer au rang 2, voire aux rangs supérieurs afin de différencier et d'ordonner les substituants (Figures 2.16 et 2.17). On construit pour cela des graphes de liaisons dans lesquels il s'agit toujours de conclure au rang minimal.
3. Dans le cas des liaisons multiples (Figures 2.18 et 2.19), le graphe de la molécule fait intervenir des atomes répliques notés (Z) (numéro atomique Z) et des atomes fantômes noté 0 (numéro atomique égal à 0 par convention) de façon à compléter toutes les valences à quatre (à l'exception de l'atome d'hydrogène).

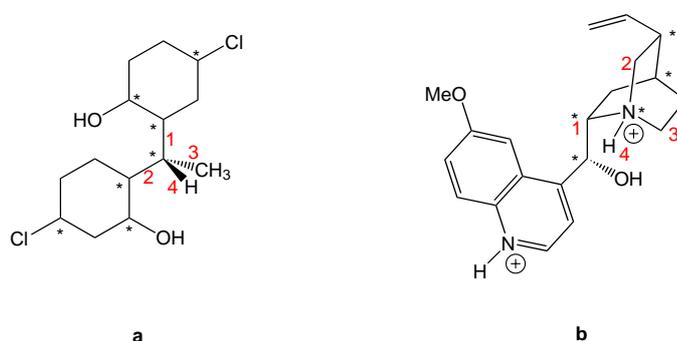


FIG. 2.17 – **a** : La détermination de la configuration absolue (*R*) nécessite ici une exploration jusqu'au rang 3. Il faut noter que la nature de la branche permettant de réaliser l'attribution 1/2 change lorsque l'on passe du rang 2 au rang 3 ; **b** : Exemple d'atome d'azote asymétrique : la molécule de quinine diprotonée. L'attribution 2/3 repose ici sur l'analyse au rang 2. L'atome de carbone au rang 2 de la branche 2 porte deux atomes de carbone et un atome d'hydrogène, alors que l'atome de carbone au rang 2 de la branche 3 porte un atome de carbone et deux atomes d'hydrogène. La configuration absolue recherchée est (*S*).

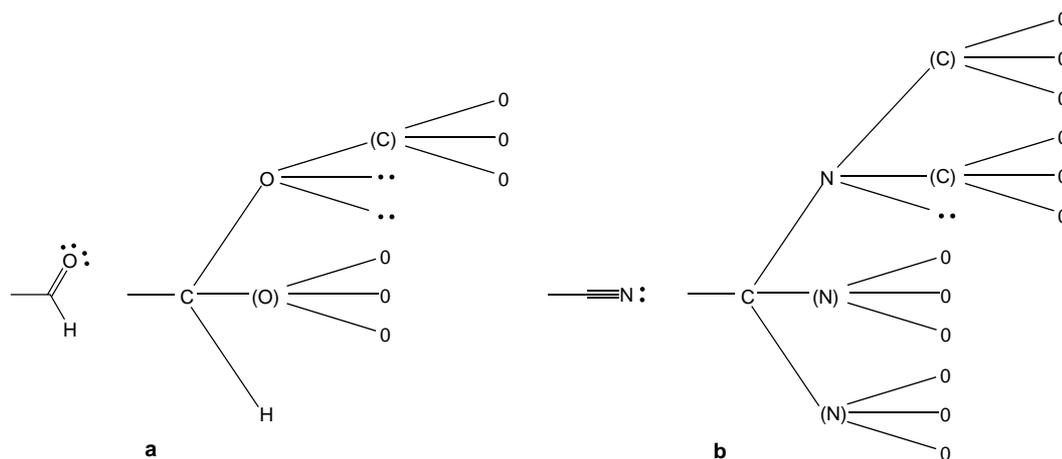


FIG. 2.18 – Graphe des groupes aldéhyde (**a**) et nitrile (**b**).

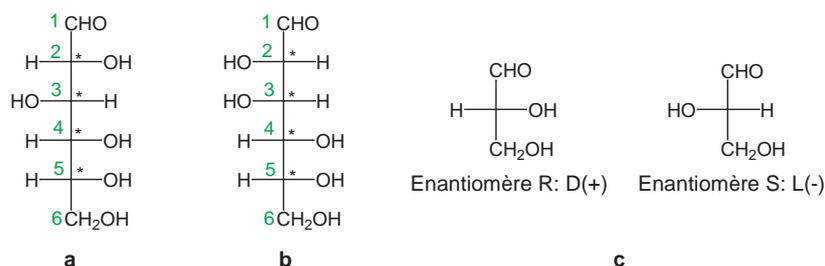


FIG. 2.21 – **a** et **b** : *D*-glucose (**a**) et *D*-mannose (**b**) ; **c** : énantiomères *D*- et *L*- du glycéraldéhyde de configurations absolues respectives (*R*) et (*S*). Lorsque l'on place la chaîne carbonée la plus longue sur un axe vertical et le groupe de nombre d'oxydation le plus élevé (ici l'aldéhyde) vers le haut dans la représentation de Fischer, le groupe hydroxyle latéral est porté sur la droite de l'axe dans le *D*-glycéraldéhyde (respectivement gauche dans le *L*-glycéraldéhyde). Les glucose et mannose naturels appartiennent à la série *D* puisqu'avec les conventions précédentes de représentation (chaîne carbonée la plus longue sur un axe vertical et groupe de nombre d'oxydation le plus élevé vers le haut dans la représentation de Fischer), le groupe hydroxyle latéral le plus éloigné du groupe aldéhyde est porté sur la droite de l'axe tout comme dans le *D*-glycéraldéhyde. On parle ainsi de *D*-glucose et de *D*-mannose.

En série sucre, le problème de la détermination de la formule développée plane se compliquait d'un problème de chiralité. L'atome de carbone 5 des molécules de glucose et de mannose naturels est en effet un atome asymétrique et il existait ainsi *a priori* deux positions possibles pour le groupement hydroxyle $-OH$, soit à droite soit à gauche dans la représentation de Fischer de la Figure 2.21a.

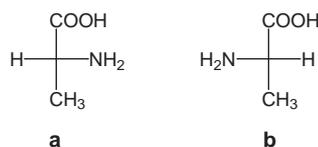
E. Fischer qui a consacré une partie de sa vie à l'élucidation de la structure des sucres ne disposait d'aucun d'outil d'analyse structurale lui permettant de déterminer la configuration absolue de l'atome de carbone 5. La seule observation qui lui était disponible était la mesure du pouvoir rotatoire spécifique (voir paragraphe 2.4.6). C'est ainsi qu'il a observé que le glyceraldéhyde résultant de la dégradation des glucose et mannose naturels était dextrogyre (pouvoir rotatoire spécifique positif ; voir Figure 2.33).

E. Fischer avait associé les configurations absolues (*R*) et (*S*) aux échantillons des énantiomères du glycéraldéhyde faisant tourner le faisceau de lumière linéairement polarisée respectivement vers la droite (échantillon dénommé *D* par E. Fischer) et vers la gauche (échantillon *L*) (voir paragraphe 2.4.6). Il en a donc déduit que les atomes de carbone 5 des glucose et mannose naturels portaient tous deux le groupement hydroxyle $-OH$ à droite dans la représentation de Fischer de la Figure 2.21a.

E. Fischer était un immense savant mais il a eu beaucoup de chance ; on verra en effet au paragraphe 2.4.6 qu'il n'existe aucune relation entre la configuration absolue et l'action sur la lumière polarisée d'une molécule. L'attribution des configurations absolues (*R*) et (*S*) aux échantillons dextrogyre et lévogyre des énantiomères du glycéraldéhyde était totalement arbitraire. Des analyses cristallographiques effectuées au milieu du vingtième siècle ont cependant démontré qu'E. Fischer avait eu raison et que son attribution de configurations absolues était exacte.

La nomenclature *D/L* est aussi employée dans la série des acides aminés. Dans un acide aminé de formule générique $RCH(NH_2)COOH$, le groupe NH_2 se trouve à droite de l'axe dans la représentation de Fischer du stéréoisomère *D* (respectivement à gauche de l'axe dans la représentation de Fischer du stéréoisomère *L* lorsque l'on place le groupe carboxyle vers le haut et le groupe spécifique *R* vers le bas.³).

³La série *L* est celle des acides aminés naturels

FIG. 2.22 – a : *D*-alanine ; b : *L*-alanine.

2.4 Retour sur la stéréoisomérisation

Le premier critère mis en place au paragraphe 2.2.2 pour distinguer des catégories de stéréoisomères repose sur la nature des déformations appliquées pour passer d'un stéréoisomère à un autre (rotation autour d'une liaison/rupture d'une liaison). Il existe un second critère reposant sur des considérations de symétrie qui joue un rôle prédictif considérable lorsqu'on s'intéresse aux interactions entre molécules ou à la réactivité.

2.4.1 Chiralité

La chiralité d'un objet désigne sa propriété de ne pas être superposable à son image dans un miroir plan.

On montre en mathématiques qu'un objet possédant un plan ou un centre de symétrie est achiral (non doué de chiralité).

Exemples :

- Une main est un objet chiral.
- Une molécule contenant un carbone asymétrique est chirale (Figure 2.23).

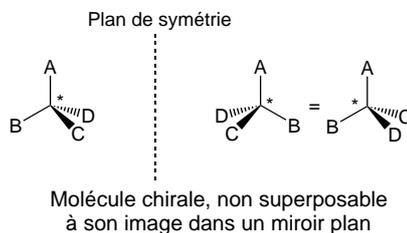


FIG. 2.23 – Chiralité d'une molécule contenant un atome de carbone asymétrique

- Une molécule contenant plus d'un carbone asymétrique n'est pas nécessairement chirale (Figure 2.24).

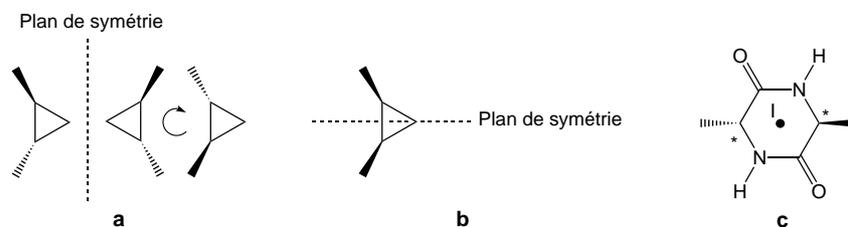


FIG. 2.24 – Chiralité de molécules contenant plus d'un atome de carbone asymétrique. **a** : Molécule chirale, non superposable à son image dans un miroir plan ; **b** : Existence d'un plan de symétrie \Rightarrow molécule non chirale ou achirale ; **c** : Existence d'un centre de symétrie **I** \Rightarrow molécule achirale.

2.4.2 Énantiométrie

C'est la relation existant entre deux objets chiraux, images l'un de l'autre dans un miroir plan (Figure 2.25). Ces deux objets sont dits énantiomères. Les deux énantiomères d'une molécule chirale ne contenant qu'un unique carbone asymétrique sont respectivement de configuration absolue (*R*) et (*S*).

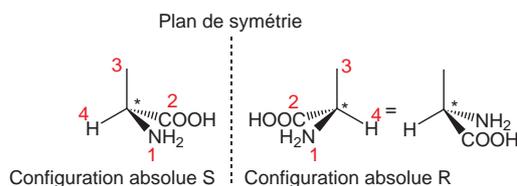


FIG. 2.25 – Les deux énantiomères de l'alanine.

2.4.3 Diastéréoisométrie

Deux stéréoisomères non énantiomères sont diastéréoisomères (Figure 2.26).

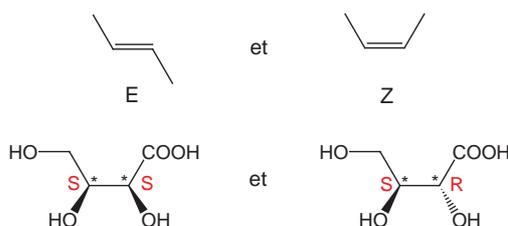


FIG. 2.26 – Exemples de diastéréoisomères.

2.4.4 Relations d'énantiométrie/diastéréoisométrie

De manière générale, une molécule possédant n carbones asymétriques comporte 2^n stéréoisomères en relation d'énantiométrie et de diastéréoisométrie.

- Deux carbones asymétriques possédant des substituants distincts \Rightarrow 4 stéréoisomères (Figure 2.27).

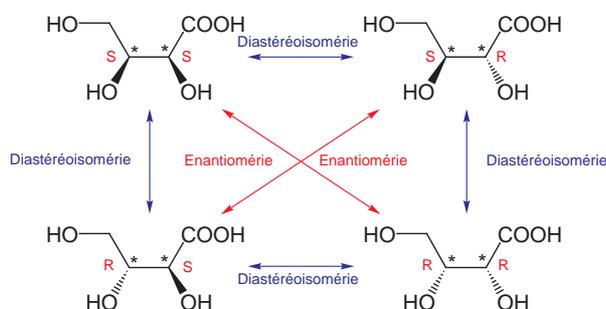


FIG. 2.27 – Relations de stéréoisométrie dans une molécule contenant deux atomes de carbone asymétriques (cas général).

- Une dégénérescence se manifeste lorsque les substituants portés par les deux carbones asymétriques sont de même nature ; les stéréoisomères $((R),(S))$ et $((S),(R))$, en relation d'énantiométrie, sont alors identiques (Figure 2.28).

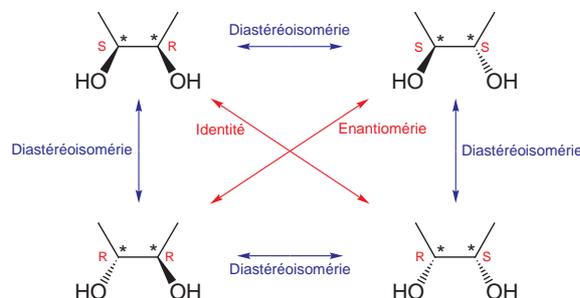


FIG. 2.28 – Relations de stéréoisomérisie dans une molécule contenant deux atomes de carbone asymétriques (cas d'une molécule dont les deux atomes de carbone asymétriques sont de même nature).

L'espèce chimique correspondante qui possède un plan de symétrie est appelée méso.

2.4.5 Épimérisie

De manière moins fondamentale que les relations d'énantiomérisie et de diastéréoisomérisie, on particularise la relation d'épimérisie, particulièrement utilisée en série ose. Deux stéréoisomères de configuration sont épimères s'ils ne diffèrent que par la configuration d'un seul atome asymétrique (carbone le plus souvent). À titre d'exemple, les *D*-glucose et *D*-mannose représentés dans la Figure 2.21 sont épimères.

2.4.6 Relations structure-propriétés des isomères

Quelles sont les caractéristiques moléculaires déterminant les propriétés physiques et chimiques ?

Deux facteurs sont essentiels :

- La structure des molécules qui gouverne les interactions moléculaires à l'origine des propriétés physiques. Exemple : les grandeurs énergétiques de changement d'état comme l'enthalpie d'ébullition (Figure 2.29).



FIG. 2.29 – Les interactions moléculaires en phases condensées dépendent de la taille et de la géométrie des molécules ; les grandes croix interagissent plus entre elles que les petites sphères et leur séparation (passage de la phase liquide à la phase gazeuse lors de l'ébullition par exemple) réclame donc plus d'énergie.

- L'environnement de chacun des groupes caractéristiques qui gouverne la réactivité (Figure 2.30).

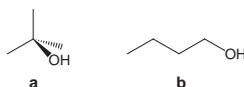


FIG. 2.30 – Les encombrements stériques distincts autour du groupe $-OH$ dans les molécules de tertibutanol (**a**) et de n -butanol (**b**) altèrent la réactivité. Ils provoquent, par exemple, un changement de cinétique de réaction.

De manière générale, deux isomères quelconques présentent ainsi des propriétés physiques et chimiques distinctes. En particulier, deux diastéréoisomères se distinguent à la fois par leurs propriétés physiques et chimiques. Ils ne possèdent en effet ni les mêmes géométries, ni les mêmes environnements autour de chacun des sites réactifs (Figure 2.31).

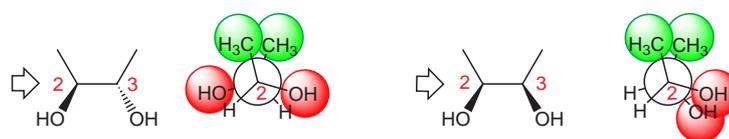


FIG. 2.31 – Deux diastéréoisomères du butane-2,3-diol présentent des formes distinctes et des environnements différents des groupes $-OH$; ces environnements sont identiques au premier rang (mêmes positions des 3 autres substituants sur C2), mais différents au second rang (positions relatives des 3 substituants sur C3 distinctes).

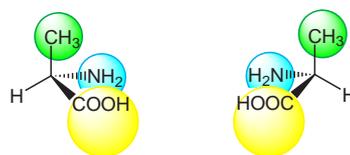


FIG. 2.32 – Les deux énantiomères de l'alanine présentent des formes et des environnements identiques.

En revanche, deux énantiomères possèdent les mêmes géométries et environnements autour de chacun des sites réactifs ; ils présentent les mêmes propriétés physiques et chimiques (Figure 2.32). Deux énantiomères présentent cependant des propriétés différentes lorsqu'ils interagissent avec des entités chirales ; il existe en effet alors une relation de diastéréoisomérisation entre les espèces chimiques résultant de l'interaction (*vide infra*).

Situations dans lesquelles se manifestent une différence de comportement entre énantiomères

L'activité optique Une cuve à faces parallèles transparentes de longueur l remplie d'une solution d'un énantiomère à la concentration C provoque la rotation du plan de polarisation d'un faisceau de lumière polarisée d'un angle α obéissant à la loi de Biot :

$$\alpha = [\alpha]_{\lambda}^{\theta} l C \quad (2.1)$$

où θ désigne la température et λ la longueur d'onde du faisceau lumineux. α s'exprime en degrés ($^{\circ}$), l en dm , C en gcm^{-3} et le pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_{\lambda}^{\theta}$ en $^{\circ}dm^{-1}g^{-1}cm^3$.

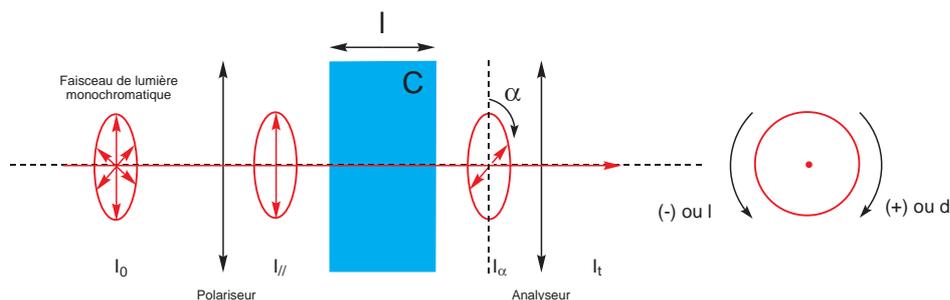


FIG. 2.33 – Principe du polarimètre. Une molécule de pouvoir rotatoire spécifique positif (respectivement négatif) est qualifiée de dextrogyre (respectivement lévogyre) et notée (+) ou *d* (respectivement (-) ou *l*).

Deux énantiomères possèdent des pouvoirs rotatoires spécifiques opposés. Un mélange racémique, c'est-à-dire un mélange équimolaire d'énantiomères, est donc inactif par compensation (voir aussi Annexe C).

Il n'existe aucune relation entre la configuration absolue d'une espèce chimique et le signe de son pouvoir rotatoire spécifique.

Les différences d'affinité de deux énantiomères pour des sites d'interactions chiraux

Les systèmes biologiques sont constitués de molécules chirales (protéines, glucides, acides nucléiques, ...). Les phénomènes de reconnaissance impliquent l'interaction de différentes positions de la molécule reconnue par des sites complémentaires localisés sur des surfaces (membranes, surfaces protéiques, ...). Deux énantiomères peuvent ne pas présenter simultanément de complémentarité satisfaisante (Figure 2.34).

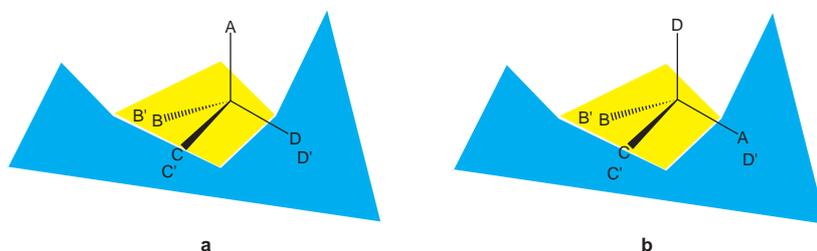


FIG. 2.34 – Illustration du rôle des complémentarités d'interaction sur l'affinité de molécules pour des récepteurs biologiques. On suppose que la molécule biologique possède sur sa surface trois sites B' , C' et D' qui exercent une interaction attractive spécifique pour les substituants B , C et D de la molécule à centre asymétrique. On cherche à optimiser l'interaction molécule-récepteur. **a** : La complémentarité $B' - B$, $C' - C$, $D' - D$ est complète \Rightarrow interaction favorable ; **b** : complémentarité incomplète ($B' - B$ et $C' - C$ seulement) \Rightarrow moindre interaction.

Les réponses physiologiques des systèmes biologiques dépendent ainsi de l'énantiomère considéré. (Figure 2.35). Le chimiste met à profit cette propriété pour réaliser la synthèse d'énantiomères à l'aide d'enzymes (Figure 2.36).

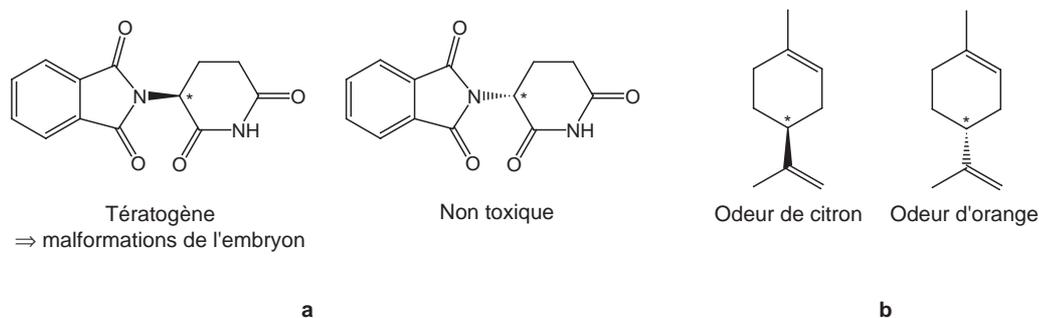


FIG. 2.35 – Molécules dont les énantiomères déterminent des réponses biologiques distinctes. **a** : thalidomide. La thalidomide a été prescrite sous forme racémique dans la fin des années 1950 comme sédatif et anti-nauséeux pour les femmes en début de grossesse. Il est apparu rapidement que l'énantiomère R de ce médicament était tératogène, et conduisait aussi à la mort du fœtus. Retiré du marché dans la plupart des pays dès 1961, la thalidomide a bénéficié d'un regain d'intérêt pour le traitement de la lèpre, et plus récemment du SIDA et de certains cancers ; **b** : limonène.

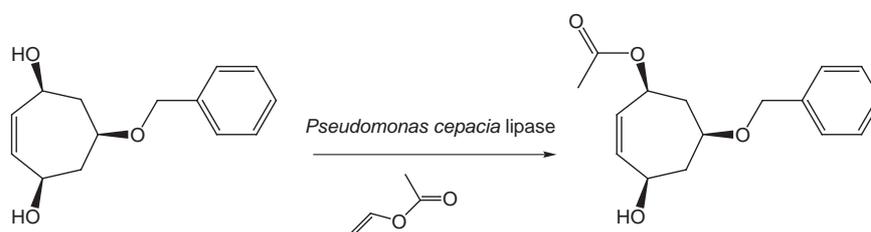


FIG. 2.36 – Une enzyme, la lipase, permet d'effectuer l'estérification d'un seul des groupes alcools de la molécule représentée : un unique énantiomère est finalement obtenu.

La séparation d'énantiomères par chromatographie sur phase chirale Le principe repose sur l'itération de l'opération de reconnaissance exposée dans l'alinéa précédent (Figure 2.37).

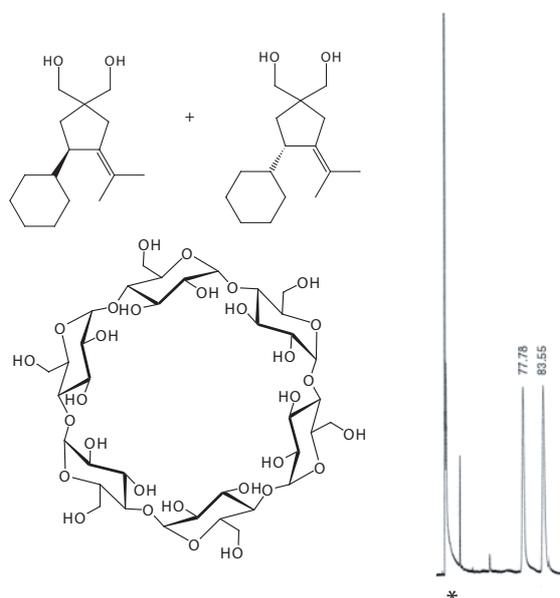


FIG. 2.37 – Séparation d'énantiomères par chromatographie sur phase chirale constituée de dérivés de cyclodextrines. L' α -cyclodextrine représentée ici est un tore chiral constitué de six molécules d' α -D-glucose. Les constantes d'équilibre de complexation des molécules à séparer avec la cyclodextrine chirale sont distinctes ; les couples hôte-substrat sont en effet en relation de diastéréoisomérisation. On observe ainsi deux pics en chromatographie associés aux deux énantiomères de substrat (le pic marqué d'un astérisque n'appartient pas au substrat). Les surfaces de ces deux pics sont identiques ce qui montre que les deux énantiomères sont en quantités identiques : le mélange est racémique.

Dédoublage d'un racémique par formation de diastéréoisomères Le plus souvent, les transformations chimiques fournissant des espèces chirales aboutissent à l'obtention de mélanges racémiques, c'est-à-dire d'un mélange équimolaire d'énantiomères. Dans un grand nombre de situations, il est néanmoins nécessaire d'extraire du mélange racémique un seul des énantiomères présents, par exemple du fait d'une action biologique spécifique lorsqu'il s'agit d'obtenir un médicament. Il faut alors procéder à un dédoublement. Mais comment réaliser cette opération alors que les propriétés physiques et chimiques des énantiomères sont identiques ? La solution consiste à combiner le mélange racémique avec une espèce chimique chirale existant sous forme d'un seul énantiomère (produit naturel), puis à profiter de la différence de propriétés entre les diastéréoisomères formés.

Exemple : Dédoublément d'un mélange racémique de 1-phényléthanamine par l'acide tartrique (Figure 2.38–2.41).

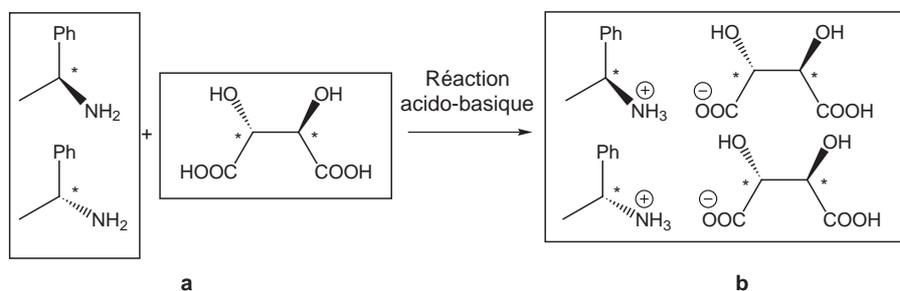


FIG. 2.38 – Étape 1 : Formation d'un couple de diastéréoisomères par réaction acido-basique. **a** : État initial : mélange racémique des énantiomères (*S*) et (*R*) de la 1-phényléthanamine 1 (inséparables) + acide tartrique naturel ((*R*),(*R*)) 2; **b** : État final : mélange équimolaire de deux sels diastéréoisomères (séparables) : 1((*S*),2((*R*),(*R*)) + 1((*R*),2((*R*),(*R*))).

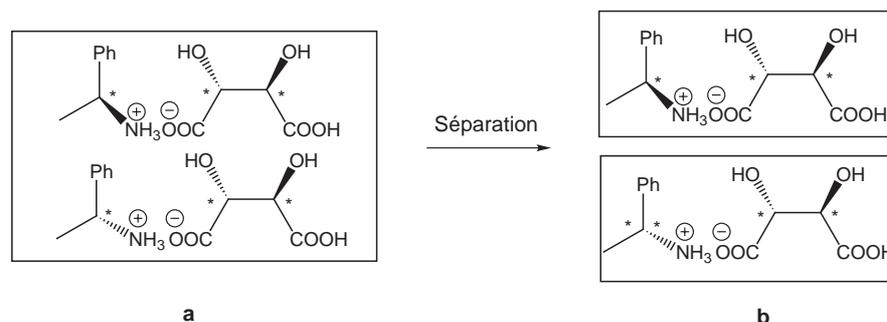


FIG. 2.39 – Étape 2 : Séparation des diastéréoisomères par recristallisation. **a** : État initial : mélange équimolaire de deux sels diastéréoisomères 1((*S*),2((*R*),(*R*)) + 1((*R*),2((*R*),(*R*))); **b** : État final : Sels diastéréoisomères 1((*S*),2((*R*),(*R*)) + 1((*R*),2((*R*),(*R*))) séparés.

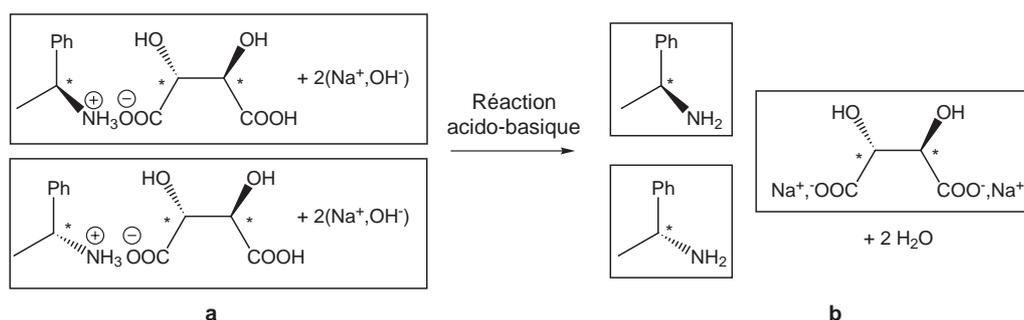


FIG. 2.40 – Étape 3 : Régénération des deux énantiomères de la 1-phényléthanamine. **a** : État initial : Neutralisation des sels diastéréoisomères 1((*S*),2((*R*),(*R*)) + 1((*R*),2((*R*),(*R*))) séparés; **b** : État final : énantiomères 1((*S*)) et 1((*R*)) séparés + tartrate de sodium 2((*R*),(*R*)) + 2 H₂O.

Au bilan, le mélange racémique des deux énantiomères de la 1-phényléthanamine contenu dans un récipient unique est dédoublé au prix d'une neutralisation acido-basique; à l'issue des différentes opérations, les énantiomères (*R*) et (*S*) de la 1-phényléthanamine sont isolés dans deux récipients séparés (Figure 2.42).

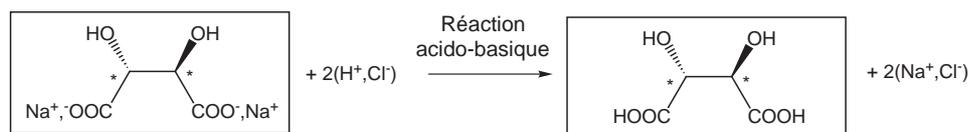


FIG. 2.41 – Étape 4 : Régénération de l'acide tartrique utilisé lors du dédoublement de la 1-phényléthanamine.

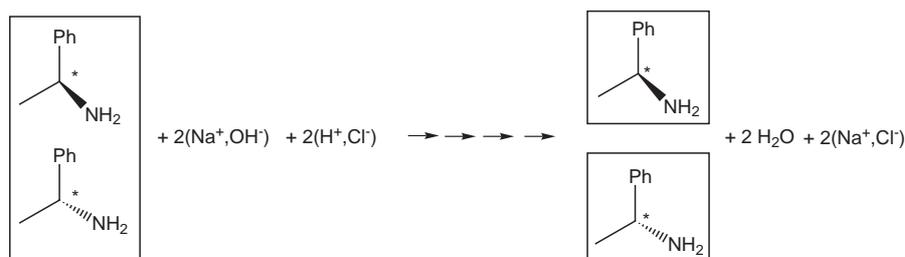


FIG. 2.42 – Bilan du dédoublement de la 1-phényléthanamine par l'acide tartrique.

Parce qu'elles mènent souvent à des transformations complètes, les réactions acide-base sont souvent mises en œuvre pour effectuer des dédoublements de mélanges racémiques. L'acide tartrique est souvent utilisé lorsqu'il s'agit de dédoublement des mélanges racémiques d'amines. On emploie des alcaloïdes, bases naturelles énantiomériquement pures pour dédoublement des mélanges racémiques d'acides (Figure 2.43).

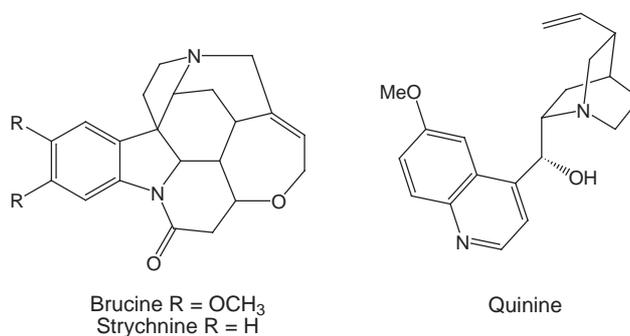


FIG. 2.43 – Exemples d'alcaloïdes utilisés pour réaliser des dédoublements.

Induction asymétrique Dans des circonstances favorables, l'existence d'un centre asymétrique dans une molécule peut déterminer une préférence stéréochimique pour un centre asymétrique nouvellement formé (Figures 2.44 et 2.45).

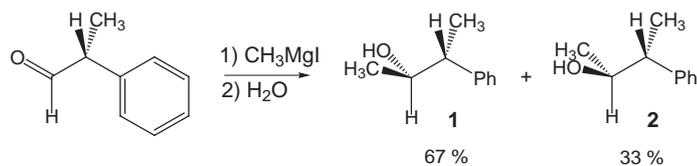


FIG. 2.44 – Exemple d'induction asymétrique.

L'induction asymétrique est un phénomène courant dans les systèmes biologiques.

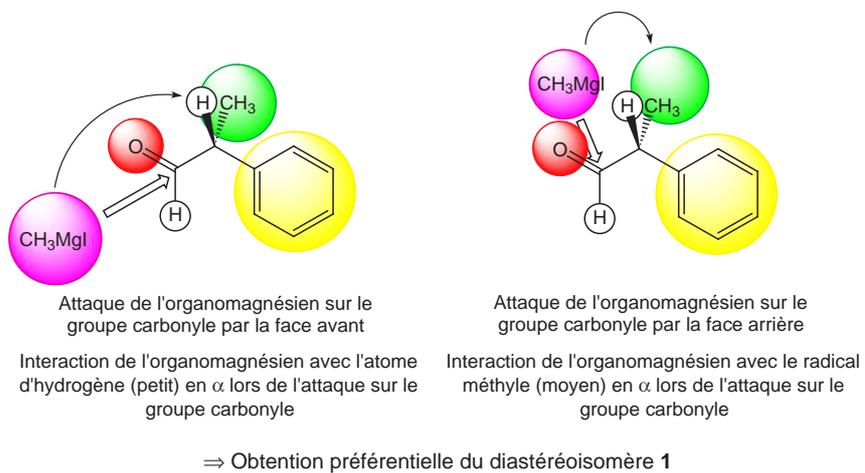


FIG. 2.45 – De l'origine de l'induction asymétrique.

Chapitre 3

Molécules : Énergie et implications

3.1 Les molécules : des objets déformables en mouvement

Les molécules sont des assemblages d'atomes sujets à des échanges d'énergie. Elles sont animées de mouvements incessants à température ambiante.

Il existe deux contributions énergétiques à l'énergie interne d'une molécule :

- l'énergie potentielle,
- l'énergie cinétique.

3.1.1 L'énergie de cohésion des molécules : l'énergie potentielle

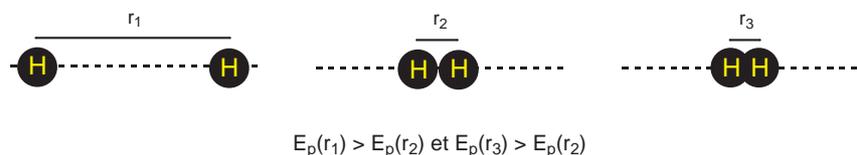


FIG. 3.1 – L'énergie potentielle de la molécule de dihydrogène comme une fonction de la distance interatomique. L'énergie potentielle est élevée lorsque les deux atomes d'hydrogène sont fortement éloignés l'un de l'autre (distance r_1) ; le recouvrement entre les orbitales $1s$ impliquées dans la liaison est en effet alors réduit. La répulsion entre les deux noyaux des atomes d'hydrogène est quant à elle responsable de l'augmentation de l'énergie potentielle quand on rapproche considérablement les deux atomes (distance r_3). Le minimum d'énergie potentielle correspond à la distance d'équilibre entre les deux atomes d'hydrogène (distance $r_2 = r_{eq}$)

Liée aux interactions entre les atomes qui constituent la molécule, elle dépend uniquement de leur position relative. Dans la molécule de dihydrogène résultant de l'assemblage de deux atomes d'hydrogène, l'énergie potentielle ne dépend que de la distance entre les deux atomes liés (Figures 3.1 et 3.2). La déformation de la molécule de dihydrogène (vibration symétrique) est évaluée à l'aide de la longueur de liaison $H - H : r - r_{eq}$ où r_{eq} désigne la longueur de la liaison $H - H$.¹

¹Une réaction chimique s'accompagne généralement d'une rupture et d'une formation de liaison. Compte tenu des ordres de grandeurs de la Figure 3.2, la réalisation d'une réaction chimique nécessite donc le franchissement d'une barrière d'énergie potentielle E_a de quelques centaines de $kJmol^{-1}$. À température ambiante, le franchissement de cette barrière s'effectue rarement lors d'un choc entre

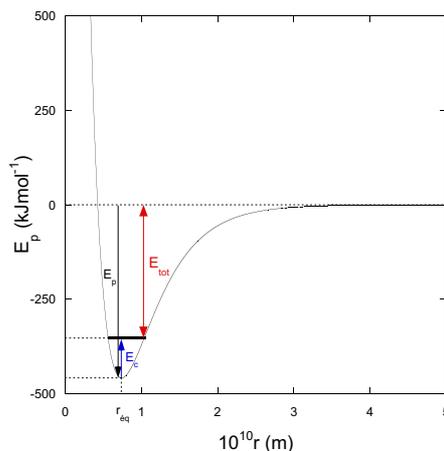


FIG. 3.2 – Courbe $E_p(r)$ de la molécule de dihydrogène. Cette courbe décrit l'évolution de l'énergie potentielle de la molécule $H - H$ en référence à la légende de la Figure 3.1. Par convention, on fixe à zéro l'énergie potentielle de la molécule lorsque les deux atomes sont infiniment éloignés l'un de l'autre. Le minimum de la courbe correspond à la distance d'équilibre r_{eq} . Pour cette valeur de la distance interatomique, l'énergie interne de la molécule $E_{tot}(r_{eq})$ est égale à la somme de l'énergie potentielle $E_p(r_{eq})$ et de l'énergie cinétique $E_c(r_{eq})$.

Lorsque la molécule contient plus de deux atomes, un nouveau type de déformation intramoléculaire s'ajoute aux vibrations : les rotations internes, paramétrées par un angle (Figure 3.3). De même que pour l'élongation, on peut atteindre la courbe d'énergie potentielle $E_p(\theta)$.

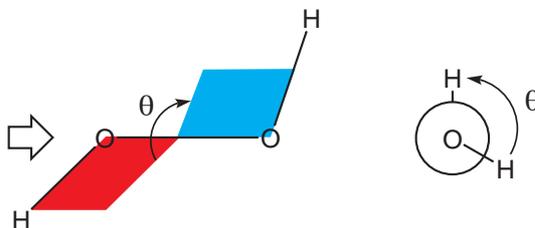


FIG. 3.3 – Rotation interne paramétrée par un angle : l'exemple du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 .

D'une manière générale, on peut définir une courbe d'énergie potentielle par mode de déformation intramoléculaire, évaluée à l'aide d'une coordonnée appelée coordonnée réactionnelle.

3.1.2 À l'origine des mouvements moléculaires : l'énergie cinétique

Echangée grâce aux chocs entre molécules, elle est stockée dans les différents modes de déformation de la molécule (Figure 3.4).

molécules de réactifs (la probabilité correspondante varie comme $\exp(-E_a/RT)$ avec $RT \approx 5 \text{kJmol}^{-1}$ à température ambiante ; elle vaut environ 10^{-10} à 10^{-16} pour la majorité des réactions de la chimie organique). Cette remarque justifie en particulier de considérer deux stéréoisomères de configuration comme des espèces chimiques distinctes puisque leur interconversion nécessite rupture et formation de liaisons covalentes.

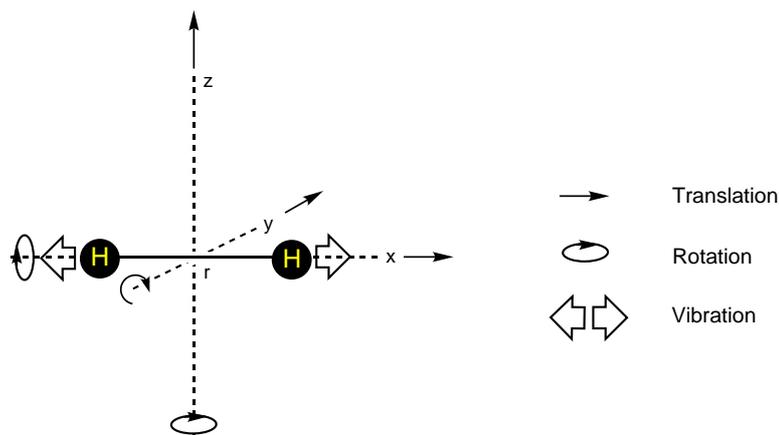


FIG. 3.4 – Les trois contributions à l'énergie cinétique de la molécule de dihydrogène.

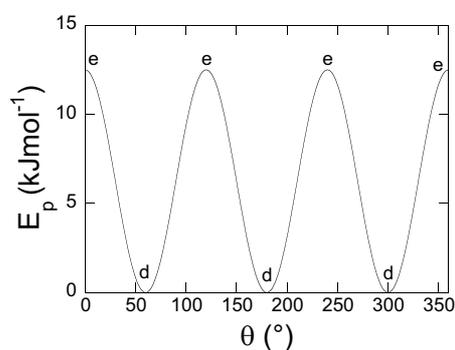
L'énergie cinétique augmente avec la température (elle est de l'ordre de RT par mode de déformation ou R désigne la constante des gaz parfaits ; $R = 8,32 JK^{-1} mol^{-1}$).

3.1.3 Un cas générique de déformation moléculaire : la rotation interne de la molécule d'éthane



FIG. 3.5 – Molécule d'éthane.

Dans la molécule d'éthane, l'angle dièdre θ entre les plans $H-C_1-C_2$ et C_1-C_2-H est utilisé comme paramètre pour évaluer la variation d'énergie potentielle associée à la déformation moléculaire par rotation interne autour de la liaison σ C_1-C_2 (Figure 3.6).

FIG. 3.6 – Courbe $E_p(\theta)$ de la molécule d'éthane en phase gazeuse.

La courbe $E_p(\theta)$ est périodique (période 120°) alternant des minima (conformères décalés : **d**) et des maxima (conformères éclipsés : **e**) (Figure 3.7).



FIG. 3.7 – Les conformères singuliers de la molécule d'éthane. **d** : Conformères décalés $\theta = 60^\circ, 180^\circ, 300^\circ$; **e** : conformères éclipsés $\theta = 0^\circ, 120^\circ, 240^\circ$.

Les populations relatives des différents conformères dépendent de leur altitude relative. Les minima locaux de la courbe $E_p(\theta)$ sont à la même altitude \Rightarrow à l'équilibre thermodynamique, les populations des trois conformères décalés sont identiques. Les conformères éclipsés sont d'énergie potentielle plus élevée que les conformères décalés \Rightarrow à l'équilibre thermodynamique, la population des conformères décalés est plus importante que celle des conformères éclipsés.

L'angle dièdre d'une molécule d'éthane donnée change par sauts entre minima locaux de la courbe $E_p(\theta)$ au cours du temps. La fréquence des sauts dépend :

- de l'altitude des cols de la courbe $E_p(\theta)$,
- de la température.

Cette fréquence croît :

- quand l'altitude des cols de la courbe $E_p(\theta)$ diminue,
- quand la température augmente.

À température ambiante, la fréquence de sauts est extrêmement élevée ; on dit souvent que la molécule d'éthane est en libre rotation.²

3.2 Facteurs déterminant l'énergie des états

Le paragraphe 3.1 démontre l'importance de prévoir qualitativement l'énergie d'états moléculaires lorsqu'il s'agit d'évaluer des populations à l'équilibre ou des cinétiques d'interconversion. De nombreux paramètres déterminent la part significative de l'énergie d'une molécule pour la chimie. Dans ce chapitre, on ne considère que ceux qui sont principalement mis en œuvre en chimie organique.

3.2.1 L'encombrement stérique

Quoique l'analyse de son origine demeure discutée, il s'agit comme un facteur répulsif qui tend à éloigner les groupes encombrants. L'encombrement stérique est examiné ici dans le cadre des rotations intramoléculaires par référence à l'éthane présenté au paragraphe 3.1.3.

Le butane

Expérimentalement, on trouve toujours que les conformations éclipsées sont d'énergie potentielle plus élevée que les conformations décalées. Contrairement à l'éthane, les conformations décalées ne sont cependant plus identiques. On distingue désormais deux conformères gauches (**g**) et un conformère anti (**t**) (Figure 3.8). L'énergie potentielle du conformère décalé anti est plus faible que celle des conformères décalés gauches ; tout se passe comme s'il existait une congestion stérique lorsque les deux groupements méthyle sont au plus proche l'un de l'autre.

²Cette dernière caractéristique, fréquemment observée en chimie organique, amène à considérer des familles de conformères quand il s'agit de définir une espèce chimique.

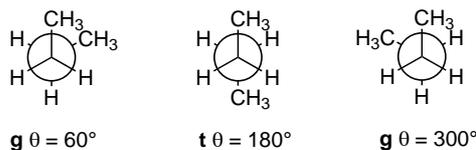
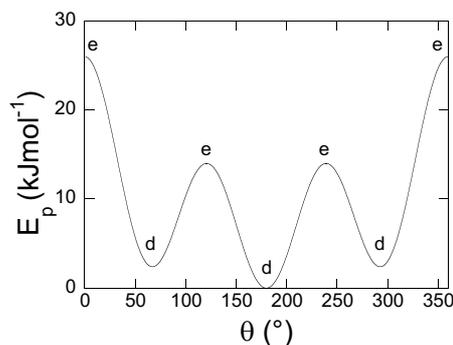
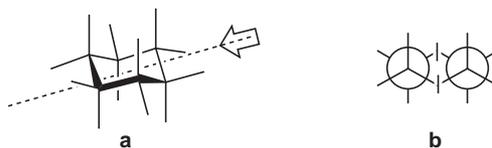


FIG. 3.8 – Les conformères singuliers, gauches et anti, de la molécule de butane.

FIG. 3.9 – Courbe $E_p(\theta)$ de la molécule de butane en phase gazeuse.

Le cyclohexane

La molécule de cyclohexane présente de nombreuses possibilités de rotations internes aboutissant à l'interconversion entre conformères. Les conformères les plus stables sont de type "chaise"; ils représentent environ 99% de la population totale des conformères à température ambiante. Les conformères de type chaise ne présentent pas d'interaction d'éclipse (Figure 3.10).

FIG. 3.10 – Le cyclohexane. **a** : représentation en perspective; **b** : représentation de Newman.

Lors d'une interconversion entre deux conformères chaise, les substituants équatoriaux deviennent axiaux, et inversement. La forme twistée est un intermédiaire de conversion entre conformères chaise (Figure 3.11).

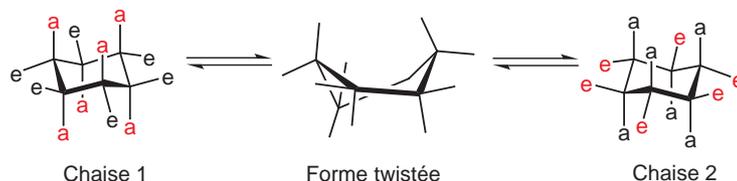


FIG. 3.11 – Interconversion entre conformères chaise du cyclohexane.

Du fait du grand nombre d'interactions d'éclipse, les conformères de type "bateau" sont très peu abondants sauf dans certains polycycles comme dans le camphre par exemple (Figure 3.12).

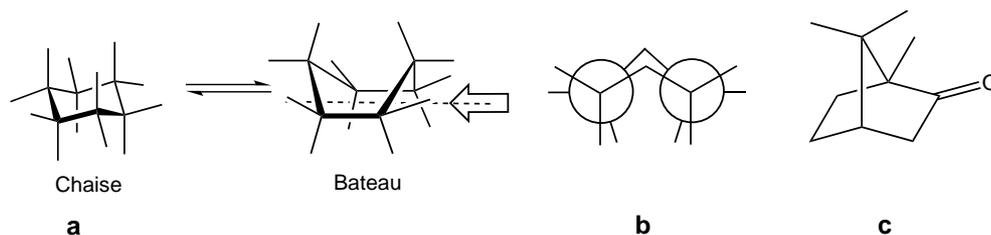


FIG. 3.12 – **a** : Interconversion entre un conformère chaise et un conformère bateau du cyclohexane; **b** : représentation de Newman d'un conformère bateau du cyclohexane; **c** : molécule de camphre.

Le méthylcyclohexane

Dans ce cas, il y a deux classes de conformères chaises dans lesquels le groupe méthyle occupe soit la position équatoriale, soit la position axiale (Figure 3.13). Du point de vue de l'encombrement stérique, le conformère chaise le plus stable est celui dans lequel le groupe méthyle est en position équatoriale.

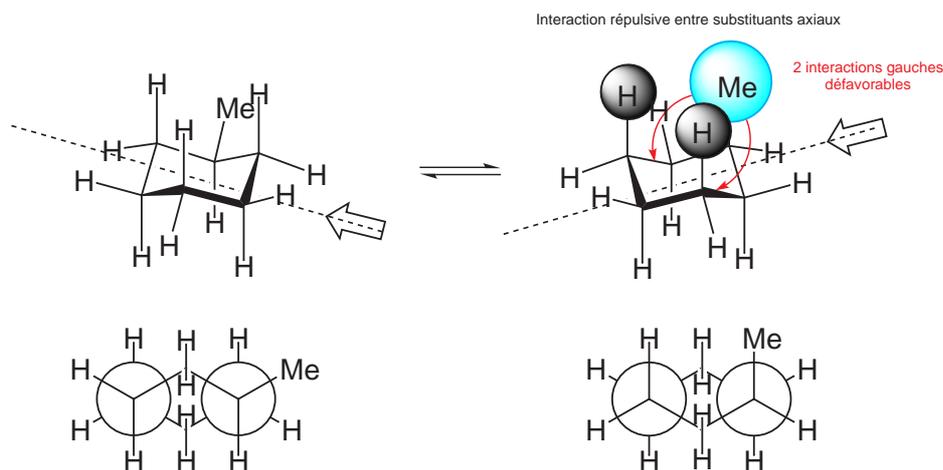


FIG. 3.13 – **a** : Interconversion entre conformères chaise du méthylcyclohexane.

D'une manière générale, les conformères chaises de molécules de cyclohexanes poly-substitués les plus stables du point de vue de l'encombrement stérique sont ceux dont la majorité des substituants sont en position équatoriale (Figure 3.14).

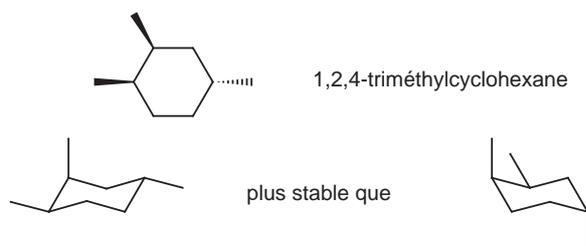


FIG. 3.14 – Interconversion entre conformères chaise du 1,2,4-triméthylcyclohexane.

3.2.2 L'effet inductif

Il s'agit d'un effet qui fait intervenir l'électronégativité des atomes.³

Cette propriété détermine les comportements suivants :

- une différence d'électronégativité entre atomes liés provoque la polarisation de la liaison. Elle est à l'origine de l'apparition d'un dipôle pouvant déterminer des interactions électrostatiques modifiant, par exemple, les conformations moléculaires privilégiées (Figures 3.15 et 3.16).

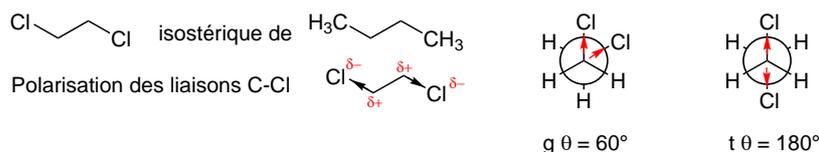


FIG. 3.15 – Du point de vue de l'encombrement stérique, la molécule de 1,2-dichloroéthane est comparable à celle du butane. Toutefois, ces deux molécules diffèrent en raison de la différence d'électronégativité entre les atomes de carbone et de chlore. Les liaisons $C - Cl$ sont ainsi polarisées dans la molécule de 1,2-dichloroéthane ce qui donne naissance à une interaction dipôle-dipôle qui n'existe pas dans la molécule de butane.

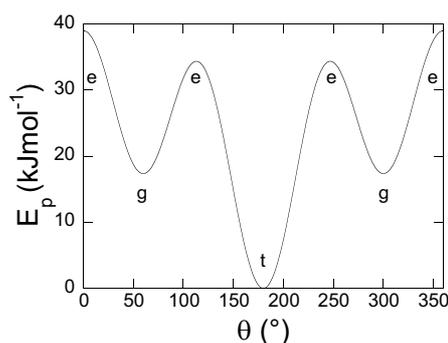


FIG. 3.16 – Courbe $E_p(\theta)$ de la molécule de 1,2-dichloroéthane en phase gazeuse. L'interaction dipôle-dipôle dans la molécule de 1,2-dichloroéthane dépend à la fois de la distance et de l'angle entre dipôles. La configuration la plus favorable est celle dans laquelle les deux dipôles sont tête-bêche. Le conformère anti est ainsi relativement plus stabilisé vis-à-vis des conformères gauches dans la molécule de 1,2-dichloroéthane que dans celle de butane. La contribution dipôle-dipôle explique aussi que l'amplitude des variations d'énergie potentielle avec l'angle dièdre est plus importante dans la molécule de 1,2-dichloroéthane que dans celle de butane (comparer l'échelle des ordonnées dans les Figures 3.9 et 3.16).

- un atome manifestant un effet qualifié d'inductif attracteur (souvent noté $-I$) contribue à la stabilisation d'une charge négative portée par un atome avec lequel il est lié lorsque ce dernier est moins électronégatif que lui. Parmi les atomes "inductifs attracteurs", on trouve essentiellement les halogènes (F , Cl , Br , I), ainsi que l'oxygène (groupes alcool $-OH$, et éther-oxyde : $-OR$), et l'azote (groupe amine : $-NR_2$). Inversement, un atome manifestant un effet qualifié d'inductif donneur (souvent noté $+I$) contribue à la stabilisation d'une charge positive portée par un atome avec lequel il est lié lorsque ce dernier est plus électronégatif que lui. En chimie organique, les radicaux alkyle constituent les groupes "inductifs donneurs" les plus importants (voir Figure 3.28).

³Elle-même liée à l'énergie des orbitales atomiques : l'énergie d'une orbitale atomique donnée diminue lorsque l'électronégativité de l'atome considéré augmente.

Les effets inductifs sont additifs (Figure 3.17).

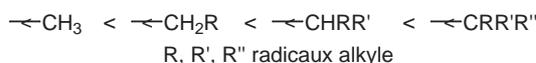


FIG. 3.17 – Illustration de l’additivité du caractère inductif donneur des radicaux alkyle. Le caractère inductif donneur augmente avec le degré de substitution de l’atome de carbone directement lié.

Les effets inductifs se communiquent au travers des liaisons chimiques. L’effet s’atténue cependant dès la seconde liaison et est essentiellement inexistant au delà (Figure 3.18).

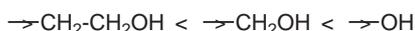


FIG. 3.18 – Illustration de l’atténuation du caractère inductif attracteur de l’atome d’oxygène avec la distance. Le groupe $-\text{OH}$ est fortement inductif attracteur. Le groupe $-\text{CH}_2\text{OH}$ possède un léger caractère inductif attracteur conféré à l’atome de carbone par la polarisation induite par l’atome d’oxygène. Ce caractère inductif attracteur est essentiellement inexistant dans le groupe $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

3.2.3 L’effet mésomère

La molécule représentée comme une moyenne pondérée de structures limites

Du point de vue de sa représentation, la liaison chimique recouvre des situations limites variées comme l’illustre la Figure 3.19 dans le cas de la molécule de dihydrogène H_2 .

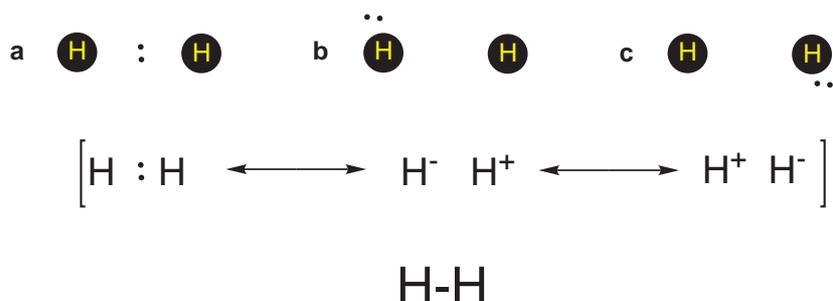


FIG. 3.19 – Molécule de dihydrogène : liaison chimique covalente et situations physiques. Le doublet d’électrons mis en commun par les deux atomes se situe la plupart du temps entre les deux atomes d’hydrogène (a). Il arrive cependant que le doublet d’électrons séjourne au voisinage de l’un des atomes d’hydrogène (b et c). La molécule de dihydrogène réelle peut être considérée comme une moyenne pondérée entre les trois structures limites a-c. Dans une liaison covalente comme celle de la molécule de dihydrogène, la structure limite neutre (ici a) est d’énergie moindre que celle des deux structures ioniques (b et c). a est ainsi plus représentative de la forme mésomère et la liaison covalente est représentée par un trait, symbole approprié pour souligner un partage symétrique des deux électrons de liaison entre atomes liés. Dans ce cadre de représentation, les notations : structures limites séparées par le symbole \leftrightarrow entre crochets et H-H sont équivalentes. La double flèche “ \leftrightarrow ” employée lors de l’énumération des structures limites ne doit pas être confondue avec un symbole quelconque d’écriture de la réaction chimique. Il n’existe pas de réaction de passage d’une structure limite à une autre ; le déplacement d’électrons doit être considéré comme une aide pour dresser une liste, et non pas comme un processus.

Aucune structure limite ne peut prétendre à elle-seule représenter la molécule réelle qui doit être considérée comme une forme intermédiaire, dite “mésomère”, entre trois structures limites. D'une manière générale, on décrit souvent en chimie organique les molécules comme des formes mésomères impliquant plusieurs structures limites afin de mieux rendre compte de leurs propriétés physico-chimiques (longueurs de liaison, moment dipolaire, . . .).

L'une des situations les plus favorables à la mobilisation de ce raisonnement met en jeu des recouvrements orbitaux entre orbitales atomiques de type p . Il s'agit d'écrire des structures limites résultant d'un déplacement d'électrons sans migration d'atomes, au sein d'une chaîne d'atomes qui possèdent chacun une orbitale atomique de type p dont le recouvrement latéral détermine la conjugaison. Un tel recouvrement n'existe que lorsque les liaisons σ entre atomes sur lesquels se manifeste la délocalisation sont situées dans un même plan (Figure 3.20).

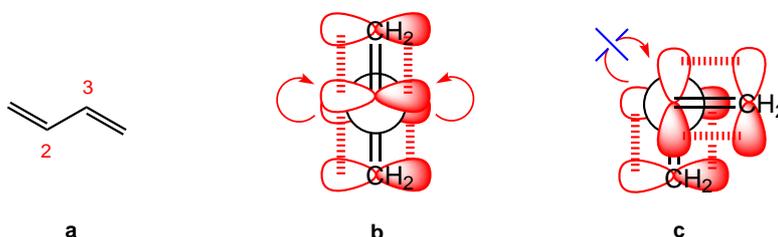


FIG. 3.20 – Mésoamérie et orbitales atomiques dans la molécule de 1,3-butadiène (a) en représentation de Newman. Seul le conformère associé à un angle dièdre de 180° représenté en b permet l'écriture de structures limites résultant de déplacements d'électrons π sur la liaison σ unissant les atomes de carbone 2 et 3. La perpendicularité entre les deux liaisons π du conformère associé à un angle dièdre de 90° représenté en c empêche en effet tout recouvrement orbitalaire aboutissant à la délocalisation d'électrons π sur la liaison σ unissant les atomes de carbone 2 et 3.

La liaison peptidique fournit un bon exemple d'application de la mésoamérie comme cadre de représentation de la structure moléculaire. Dans la liaison peptidique, on observe expérimentalement que (Figure 3.21) :

- Les atomes impliqués sont situés dans un même plan,
- La liaison CN est plus courte que dans les amines et que la liaison CO est plus longue que dans les dérivés carbonyles.

Ces observations suggèrent que la liaison CN (respectivement CO) possède un certain caractère de double (respectivement simple) liaison dans la liaison peptidique. La forme mésomère représentée en b de la Figure 3.21 rend compte d'une manière satisfaisante des observations expérimentales.

D'une manière générale, les formes mésomères impliquent les structures limites dont les coefficients de pondération sont grands, c'est-à-dire les plus stables. Les trois règles principales d'évaluation des énergies des structures limites sont :

1. les structures limites respectant la règle de l'octet pour la totalité des atomes sont les plus stables (Figure 3.21),
2. diminuer le nombre de liaisons chimiques ou provoquer une séparation de charge consécutifs au déplacement des deux électrons augmente l'énergie de la forme considérée (Figure 3.22),
3. à nombre de liaisons et séparation de charges identiques, les structures limites localisant les charges selon les préférences électroniques liées à l'électronégativité des atomes sont les plus stables (Figure 3.23).

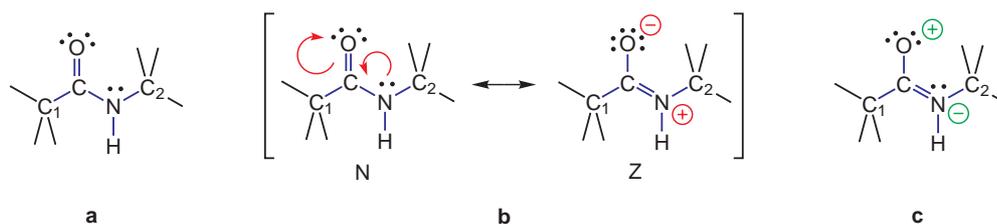


FIG. 3.21 – Mésonérie et liaison peptidique. **a** : On observe expérimentalement que i) les atomes C_1 , C, O, N, H et C_2 sont situés dans un même plan : ii) la liaison CN est plus courte qu'une liaison simple ; iii) la liaison CO est plus longue que dans les dérivés carbonylés. **b** : Afin de rendre compte de cette observation, on cherche à construire une structure limite contenant une double liaison $C = N$ et une simple liaison $C - O$ par déplacement de doublets électroniques sur le squelette σ plan de la liaison peptidique. On peut pour cela faire basculer le doublet non liant de l'atome d'azote sur la liaison $C - N$. Afin que l'atome de carbone C conserve son octet, il est alors nécessaire que le doublet d'électrons π de la double liaison $C = O$ bascule sur l'atome d'oxygène. Au bilan, l'atome d'azote a formellement perdu un électron : le doublet non liant qui lui appartenait est désormais mis en commun entre deux atomes ; il devient positivement chargé. L'atome d'oxygène a quant à lui formellement gagné un électron : le doublet de la liaison π dans lequel il n'avait investi qu'un seul électron lui est désormais acquis ; il devient négativement chargé. On aurait pu aussi envisager de construire la structure limite représentée en **c** qui contient elle-aussi une double liaison $C = N$ et une simple liaison $C - O$. Cependant, les atomes d'oxygène et d'azote ne possèdent pas leur octet dans cette structure limite de sorte que cette structure limite, de très haute énergie, n'est pas représentative. La forme mésomère représentative de la liaison peptidique réelle doit donc être construite à partir des seules structures limites N et Z représentées en **b**.

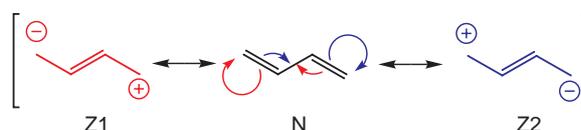


FIG. 3.22 – La mésomérie dans la molécule de 1,3-butadiène. Dans **N** : 9 liaisons simples et 2 liaisons doubles + pas de séparation de charges. Dans **Z1** et **Z2** : 9 liaisons simples et 1 liaison double + séparation de charges \Rightarrow **Z1** et **Z2** de stabilités identiques et de stabilité moindre que **N**.

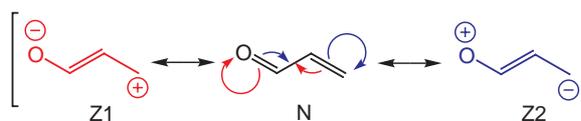


FIG. 3.23 – La mésomérie dans la molécule d'acroléine. Dans **N** : 7 liaisons simples et 2 liaisons doubles + pas de séparation de charges. Dans **Z1** : 7 liaisons simples et 1 liaison double + séparation de charges (charge négative sur l'atome d'oxygène, charge positive sur l'atome de carbone). Dans **Z2** : 7 liaisons simples et 1 liaison double + séparation de charges (charge positive sur l'atome d'oxygène, charge négative sur l'atome de carbone) \Rightarrow Classement par ordre de stabilité décroissante : $N > Z1 > Z2$ (l'atome d'oxygène étant plus électronégatif que celui de carbone : $Z1 > Z2$).

La mésomérie est mise en œuvre essentiellement dans trois systèmes génériques :

- deux doubles liaisons conjuguées (Figures 3.22 et 3.23),
- une double liaison et un doublet non liant conjugués (Figure 3.24),
- une double liaison et une lacune électronique conjuguées (Figure 3.25).

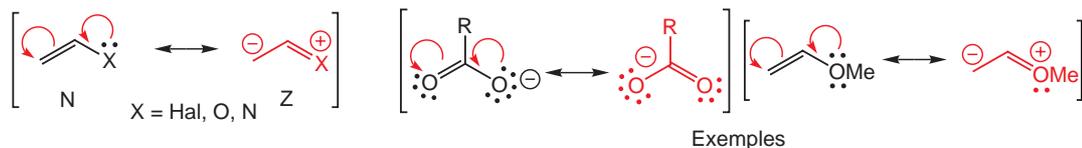


FIG. 3.24 – Mésonérie impliquant une double liaison et un doublet non liant conjugués. On peut remarquer dans le premier exemple que les deux structures limites utilisées pour décrire le groupement carboxylate sont symétriques l'une de l'autre. Du point de vue de la mésonérie, elles sont néanmoins toutes deux à prendre en compte pour discuter des effets de stabilisation. Dans le cadre théorique de la mésonérie, les deux atomes d'oxygène sont en effet discernables de sorte que les deux structures limites ne sont pas identiques.

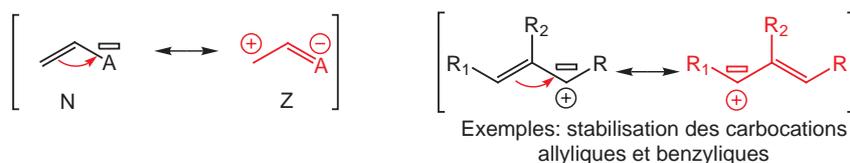


FIG. 3.25 – Mésonérie impliquant une double liaison et une lacune électronique conjuguées.

Comme pour l'effet inductif, on distingue des groupes :

- mésomères donneurs (+M), porteurs de doublets non liants ou d'une double liaison (Figure 3.26). Ces groupes sont responsables de la stabilisation des carbocations par délocalisation de la charge positive.

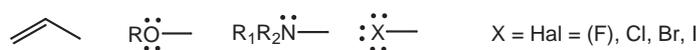


FIG. 3.26 – Exemples de groupes mésomères donneurs.

- mésomères accepteurs (-M), susceptibles de délocaliser deux électrons sur un espace de conjugaison (Figure 3.27) ; ils peuvent stabiliser ainsi des charges négatives.

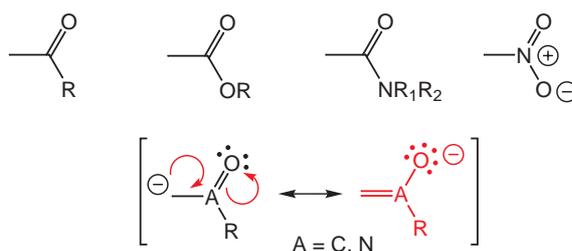


FIG. 3.27 – Exemples de groupes mésomères accepteurs.

Mésomérie et stabilité

L'énergie d'une forme mésomère est toujours inférieure à celle des structures limites utilisées pour la construire. Une molécule est par ailleurs d'autant plus stable qu'elle est décrite par un nombre important de structures limites.

D'une manière générale, les effets mésomères sont dominants lorsqu'un groupe présente des effets antagonistes des points de vue inductif et mésomère (Figure 3.28).

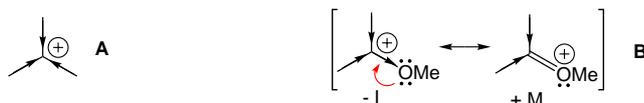


FIG. 3.28 – Étude de la stabilité relative de deux carbocations. Le carbocation **A** est stabilisé par les effets inductifs donneurs des 3 groupes méthyle. Le carbocation **B** est quant à lui : i) stabilisé par les effets inductifs donneurs des 2 groupes méthyle mais déstabilisé par effet inductif attracteur du groupe méthoxy ; ii) stabilisé par effet mésomère donneur du groupe méthoxy. Du point de vue de la stabilisation, l'effet mésomère est le plus souvent dominant vis-à-vis de l'effet inductif. Le carbocation **B** est ainsi plus stabilisé par ses substituants que le carbocation **A**.

3.2.4 L'aromaticité

La conjugaison est à l'origine d'une stabilisation grâce à la possibilité d'écrire plusieurs structures limites. Dans certaines circonstances, les systèmes conjugués présentent une stabilisation supplémentaire : l'aromaticité. Ainsi, le benzène est plus stable que le 1,3,5-hexatriène vis-à-vis de l'hydrogénation par exemple (Figure 3.29).

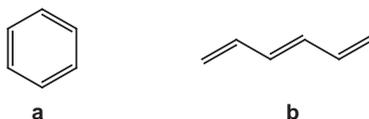


FIG. 3.29 – **a** : benzène ; **b** : 1,3,5-hexatriène.

Pour que le surcroît de stabilité se manifeste, les électrons délocalisés doivent se trouver dans un cycle plan contenant des doubles liaisons conjuguées ou des doubles liaisons et doublets non liants conjugués, tel que le nombre d'électrons délocalisés sur le cycle soit de la forme $4n + 2$ où n est un entier naturel (Figure 3.30).

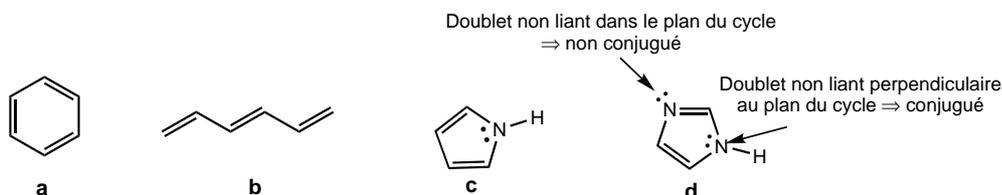


FIG. 3.30 – Évaluation du caractère aromatique de quelques molécules. **a** : benzène. 3 doubles liaisons alternées + cycle plan + 6 ($4 \times 1 + 2$) électrons délocalisés ; le benzène est aromatique ; **b** : 1,3,5-hexatriène. 3 doubles liaisons alternées + 6 ($4 \times 1 + 2$) électrons délocalisés mais molécule acyclique ; le 1,3,5-hexatriène n'est pas aromatique ; **c** : pyrrole. 2 doubles liaisons et 1 doublet non liant perpendiculaire au plan du cycle alternés + cycle plan + 6 ($4 \times 1 + 2$) électrons délocalisés ; le pyrrole est aromatique ; **d** : imidazole. 2 doubles liaisons et 1 doublet non liant perpendiculaire au plan du cycle alternés + cycle plan + 6 ($4 \times 1 + 2$) électrons délocalisés. L'imidazole est aromatique.

L'aromaticité est à l'origine de nombreuses altérations de réactivité (Figure 3.31).

3.2.5 Tensions de cycles

Les espèces chimiques contenant un ou plusieurs cycles hydrocarbonés saturés sont courantes en chimie organique (Figure 3.32). Les cycles à cinq et six atomes de carbone sont à la fois les plus stables et les plus faciles à former. Les cycles plus petits ont des énergies de liaisons plus faibles du fait du moindre recouvrement entre orbitales atomiques ;

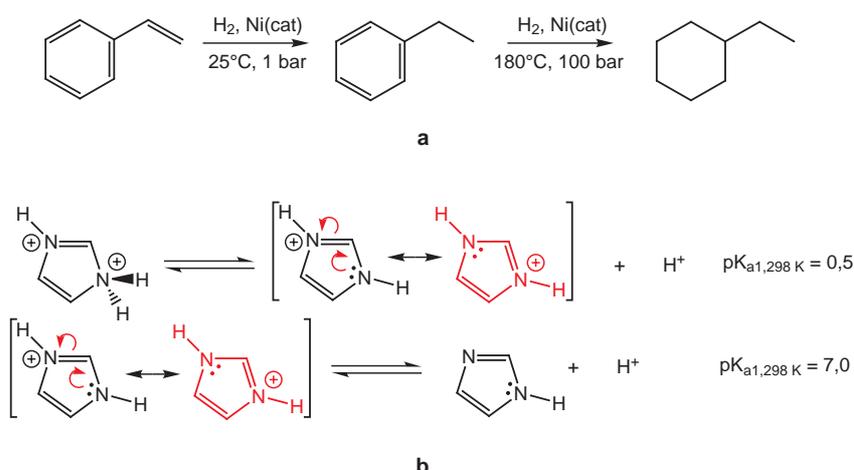


FIG. 3.31 – Altérations de comportement liées à l'aromaticité. **a** : Possibilité de réaliser des hydrogénations sélectives. Le cycle aromatique, stabilisé vis-à-vis de la double liaison exocyclique isolée, n'est hydrogéné que dans des conditions expérimentales "dures" ; **b** : Le dication deux fois protoné de l'imidazole ImH_2^{2+} est considérablement plus acide que l'ammonium dérivé d'une amine aliphatique $R_1R_2R_3N$ ($pK_a = 9-10$). Outre une contribution électrostatique défavorable liée à la répulsion entre deux charges identiques, le cycle dérivé de l'imidazole n'est en effet pas aromatique dans ImH_2^{2+} alors qu'il l'est dans sa base conjuguée ImH^+ . Cet effet n'intervient pas dans l'amine aliphatique servant de référence.

ils présentent aussi des interactions d'éclipse entre substituants. La déstabilisation relative des cycles plus grands est liée à la fois à la réduction importante du nombre de conformations accessibles vis-à-vis de la chaîne ouverte correspondante et à l'interaction répulsive entre substituants situés sur le cycle.

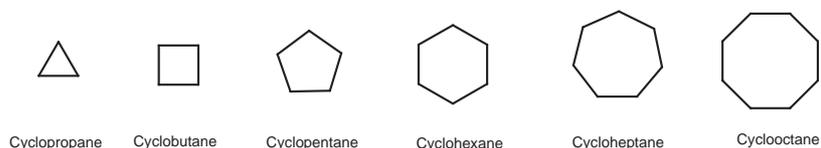


FIG. 3.32 – Principaux hydrocarbures cycliques saturés.

3.2.6 Un exemple de liaison spécifique : la liaison hydrogène

Il s'agit d'une liaison entre un atome X fortement électronégatif ($X = F, O, N$), et un atome d'hydrogène lui-même lié à un atome Y fortement électronégatif ($Y = F, O, N$). La liaison hydrogène est d'autant plus forte que la colinéarité des atomes X, H et Y est réalisée (Figure 3.33).



FIG. 3.33 – Liaisons hydrogène.

La liaison hydrogène peut parfois déterminer les conformations privilégiées (Figure 3.34).

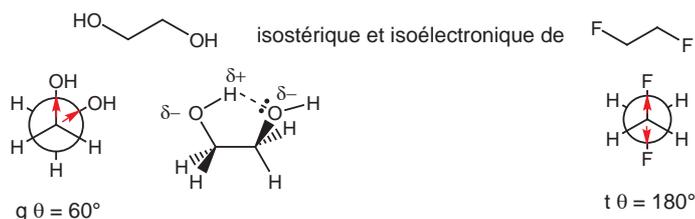


FIG. 3.34 – Conformères les plus stables des molécules de 1,2-éthanediol et de 1,2-difluoroéthane. À 100°C en phase gazeuse, on observe 80% de conformère gauche et 20% de conformère anti dans le 1,2-éthanediol. Dans les mêmes conditions, la proportion de conformère gauche est inférieure à 0,1% dans le 1,2-difluoroéthane.

3.2.7 Le solvant

Tous les raisonnements énergétiques précédents ne sont strictement valides qu'en phase gazeuse. En effet la solvatation, c'est-à-dire l'interaction de la molécule soluté avec les molécules de solvant, peut modifier les résultats obtenus à l'aide d'une analyse qui ne reposerait que sur les seules propriétés intrinsèques de l'espèce chimique étudiée. Ces raisonnements demeurent cependant généralement valables lorsqu'on s'intéresse à des espèces chimiques neutres. Ils peuvent en revanche subir des modifications importantes lorsqu'on s'intéresse à des ions dans des solvants polaires (c'est-à-dire dont la molécule possède un moment dipolaire non nul. Exemples : l'eau, l'acétone) et/ou protiques (c'est-à-dire dont la molécule peut donner une (ou plusieurs) liaison(s) hydrogène. Exemple : l'eau, les alcools) (Figure 3.35).

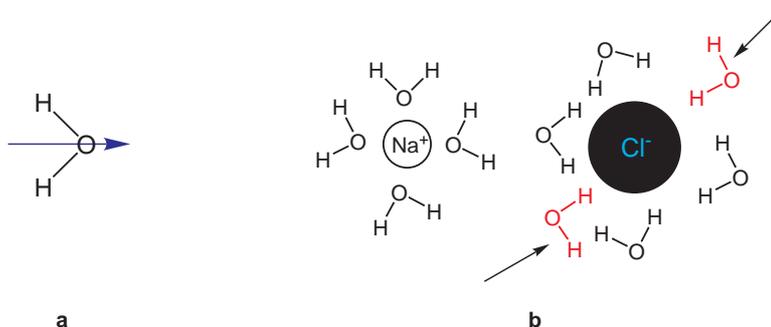


FIG. 3.35 – **a** : L'eau, molécule polaire; **b** : Solvatation d'une paire d'ions Na^+ , Cl^- dans l'eau, solvant polaire et protique. L'eau stabilise le cation par interaction ion- dipôle : les atomes d'oxygène de l'eau, porteurs d'une charge partielle négative, sont orientés vers le cation. L'eau stabilise l'anion, plus gros que le cation, à la fois par interaction ion-dipôle (ce sont cette fois-ci les atomes d'hydrogène qui sont orientés vers l'ion car ils portent une charge partielle positive) et par liaison hydrogène (pour les deux molécules indiquées par une flèche).

Deuxième partie

Réactivité

Chapitre 4

Fondamentaux en réactivité

4.1 Squelette et fonctions

De manière générale, une molécule organique comporte un squelette hydrogéné-carboné et des fonctions.

Il existe différents types de squelettes hydrogéné-carbonés (Figure 4.1) qui seront par la suite souvent symboliquement représentés par *R*.

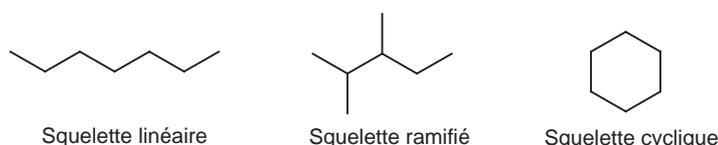


FIG. 4.1 – Exemples de squelettes.

La fonction a d'abord émergé comme un dénominateur commun de réactivité au cours de l'histoire de la chimie ; elle s'est identifiée ultérieurement à un élément structural une fois établie la structure des molécules. En première approximation, deux fonctions suffisamment distantes se comportent indépendamment.¹ Lorsqu'elles sont voisines, elles interagissent assez pour qu'il soit nécessaire de considérer une nouvelle fonction. Ainsi un acide carboxylique se comporte différemment de la somme d'un alcool et d'une cétone (Figure 4.2).

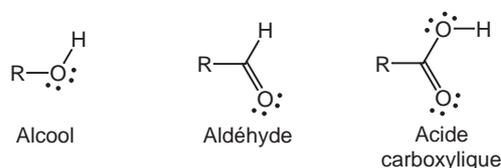


FIG. 4.2 – Exemples de fonctions.

Les champs de réactivité peuvent être considérés plus ou moins localement. Ils donnent lieu à des supercatégories (fonctions monovalentes, divalentes et trivalentes par exemple), subdivisées en fonctions (alcools, amines, dérivés halogénés parmi les fonctions monovalentes par exemple).

¹Les réactions intramoléculaires peuvent cependant rentrer en compétition avec les réactions intermoléculaires (voir l'exemple donné au paragraphe 5.1.4).

4.2 Conventions de représentation

On utilise constamment des symboles lors de l'écriture des réactions chimiques :

1. la flèche simple. Associée à la transformation chimique, elle signifie que les espèces chimiques écrites à gauche dans l'équation (réactifs), fournissent essentiellement les espèces chimiques écrites à droite (produits) dans les conditions opératoires classiquement utilisées en chimie organique (concentration, température, ...). Le message correspondant contient de multiples informations (bilan de réaction, données thermodynamiques, ...) et doit être appris par cœur (expression des lois fondamentales de la physique, il ne s'invente pas...). L'écriture représentée sur la Figure 4.3 signifie qu'un mélange contenant initialement une amine primaire et un dérivé bromé (environ une millimole de chaque espèce chimique dans quelques millilitres de solvant) fournit essentiellement dans l'état final le bromure d'ammonium apparaissant à droite dans l'écriture de la réaction chimique,

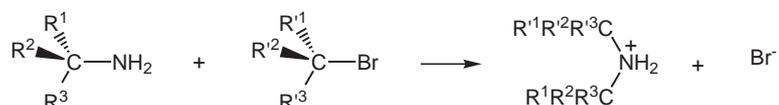


FIG. 4.3 – La flèche simple.

Il arrive souvent que l'on fasse apparaître différentes espèces chimiques au dessus et éventuellement au dessous de la flèche simple. Il s'agit alors le plus souvent d'une écriture raccourcie du bilan des transformations chimiques. Concentrée sur l'espèce chimique que l'on cherche à transformer, cette écriture raccourcie n'est pas nécessairement équilibrée,²

2. la double flèche. Elle est employée pour écrire le mécanisme d'une transformation chimique, c'est-à-dire l'histoire de la réorganisation des liaisons chimiques aboutissant à l'évolution de la composition du système. Elaborés à partir des observations expérimentales, les mécanismes constituent des modèles de la transformation chimique rendant compte tout aussi bien, de la nature des espèces chimiques présentes, même en faible quantité, d'aspects stéréochimiques, que de la cinétique d'évolution du système. L'écriture représentée sur la Figure 4.4 signifie que la formation du bromure d'ammonium à droite de l'équation se fait en une seule étape résultant d'un choc réactif entre une molécule d'amine primaire et une molécule de dérivé bromé. Dans la suite de cet ouvrage, les charges réelles portées par les atomes apparaissant dans les mécanismes seront entourées afin d'être plus facilement identifiables. De même, toutes les liaisons impliquées par des réorganisations seront explicitées dans l'écriture d'un mécanisme,

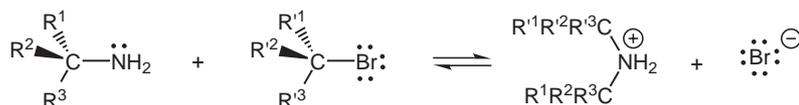


FIG. 4.4 – La double flèche.

²Les transformations représentées sur la Figure 5.59 font ainsi apparaître les réactifs utilisés pour réaliser l'oxydation. La transformation de la Figure 6.24 fait intervenir une espèce chimique entre crochet ; dans ce manuscrit, cette convention est utilisée pour indiquer que l'espèce considérée est employée en tant que catalyseur. Enfin, une transformation telle que celle représentée sur la Figure 6.39 fait intervenir deux étapes distinctes de traitement dans le protocole expérimental, respectivement dénotées 1) et 2).

3. le signe égal. Dans le cours de chimie organique, il ne sera que marginalement employé pour l'écriture de la réaction chimique, essentiellement dans des circonstances où on s'intéresse à l'aspect thermodynamique d'une réaction sans aucune implication mécanistique,
4. les flèches simples courbes. Elles sont utilisées conventionnellement pour préciser le sens de l'"attaque" d'un réactif sur un autre. Exemple : substitution nucléophile d'une amine primaire sur un dérivé bromé. Les deux flèches courbes apparaissant sur la Figure 4.5 signifient respectivement que :
 - le doublet non liant porté par l'atome d'azote "attaque" l'atome de carbone porteur de l'atome de brome,
 - cette attaque provoque la rupture de la liaison C-Br avec basculement des deux électrons de liaison sur l'atome de brome,³

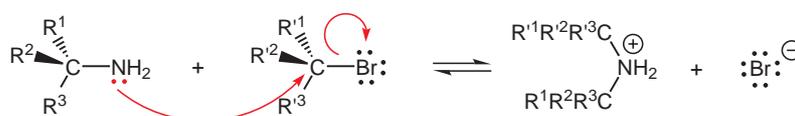


FIG. 4.5 – Les flèches courbes.

5. rappelons enfin ici le symbole utilisé pour dresser la liste des structures limites (\leftrightarrow) dont on a dit qu'il ne devait pas être confondu avec une écriture de réaction chimique (voir paragraphe 3.2.3).

4.3 Sur la piste des mécanismes

S'il est indispensable d'apprendre par cœur les bilans des transformations chimiques tels qu'ils sont traduits à l'aide de la flèche simple, il est possible de raisonner lors de l'écriture des mécanismes. Les règles sont simples et en nombre limité :

1. à de rares exceptions (carbocations par exemple), les espèces chimiques apparaissant dans les mécanismes satisfont à la règle de l'octet. La réalisation des réactions chimiques passe en effet par les voies de moindre énergie d'activation,
2. de manière générale, les sites riches en électrons (doublets non liants, liaisons multiples) forment des liaisons avec les sites pauvres en électrons (atomes liés à des atomes électronégatifs par exemple). Une bonne méthode d'écriture des mécanismes consiste donc à tenir compte de l'électronégativité des atomes pour faire apparaître la polarisation des liaisons intervenant lors d'une transformation chimique. Dans la suite du cours, on représentera la polarisation du réactif "attaquant", donneur par convention de deux électrons lors de la formation d'une liaison chimique, par $\delta + / \delta -$, et celle du réactif "attaqué", accepteur par convention de deux électrons lors de la rupture d'une liaison chimique, par $\delta' + / \delta' -$ (Figure 4.6),

³La chimie n'affectant que la surface des atomes, on ne fait figurer dans l'écriture des mécanismes que la couche de valence (liaisons chimiques, doublets non liants) des atomes affectés par la réaction chimique.

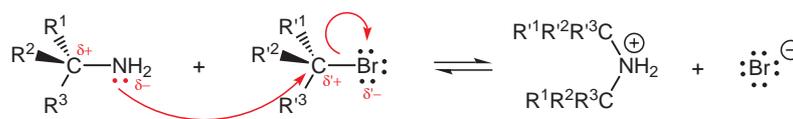


FIG. 4.6 – Mécanisme représenté sur la Figure 4.4 faisant apparaître les polarisations de liaisons.

- les charges partielles résultant de la polarisation des liaisons ne sont pas nécessairement reliées aux charges réelles portées par les atomes (Figure 4.7). Ainsi, la protonation de doublets non liants s'accompagne même d'une augmentation de l'électronégativité de l'atome protoné,

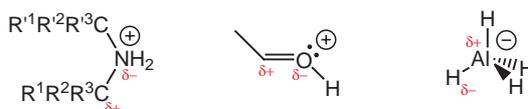


FIG. 4.7 – Exemples de situations dans lesquelles le signe des charges réelles et des charges partielles diffèrent.

- d'une manière générale, les mécanismes font souvent intervenir des états de haute énergie représentant soit des maxima locaux (états de transitions), soit des minima locaux (états intermédiaires). Dans le cadre du cours de chimie organique, les états correspondants les plus fréquemment rencontrés seront des bases faibles protonées (exemple : ions hydroxonium ; voir paragraphe 5.2.4), des carbocations et des acides faibles déprotonés (alcoolates, carbanions). De manière générale, l'énergie élevée de ces états interdit la formation simultanée de deux sites de haute énergie dans une même molécule. On ne rencontrera ainsi jamais d'intermédiaire dont les deux fonctions alcools serait simultanément protonées ou de dicarbocations par exemple,
- il est souvent possible de mettre en œuvre des raisonnements analogiques en chimie organique. En particulier les mécanismes de réaction, en nombre déjà réduit,⁴ ne subissent que des changements progressifs lors d'un changement de structure des réactifs ; au sein d'un mécanisme à plusieurs étapes, des “modules” se conservent ainsi. Par exemple, les alcools et les amines ne diffèrent que faiblement par l'électronégativité des atomes O et N. Il est donc à prévoir que leur réactivité ainsi que les mécanismes correspondants soient similaires. Exemple : réactivité comparée des alcools et des amines vis-à-vis des dérivés carbonylés (voir paragraphes 7.4.4 et 7.4.5),
- rappelons enfin que toutes les étapes d'un mécanisme doivent être équilibrées. On ne fait généralement intervenir dans l'écriture des bilans et des mécanismes que les seules espèces chimiques directement impliquées par la réorganisation des atomes. C'est ainsi qu'on ne fait pas toujours apparaître les contre-ions “spectateurs” lors de l'intervention d'espèces chargées.⁵ L'écriture de la réaction apparaissant sur la Figure 4.8 implique l'existence d'un anion qui préserve l'électronéutralité du système (Cl^- par exemple). Comme l'anion n'est cependant pas directement impliqué, on décide par convention de ne pas le faire apparaître explicitement dans l'écriture de la réaction. Il en va de même de l'absence du solvant qui joue cependant un rôle essentiel lors de la réalisation de nombreuses réactions en chimie organique (première

⁴Moins d'une dizaine de mécanismes réactionnels sont suffisants pour rendre compte de la synthèse de millions de molécules !

⁵Les contre-ions peuvent cependant parfois jouer un rôle important du point de vue mécanistique. Voir par exemple le paragraphe 7.4.3.

étape du mécanisme de la substitution nucléophile SN1 par exemple ; Figure 5.20).

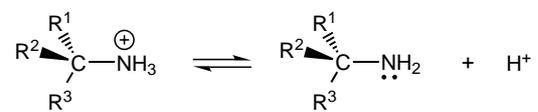


FIG. 4.8 – Exemple de situation dans laquelle ne figure pas une espèce spectatrice (ici un anion).

Chapitre 5

Les fonctions monovalentes

Il s'agit d'une superfamille d'espèces chimiques du type représenté sur la Figure 5.1 où X désigne un atome ou un groupe d'atomes dans lequel un atome électronégatif est directement lié à l'atome de carbone tétragonal. Dans la pratique, $X = Hal$ (Cl, Br, I) (dérivés halogénés), OH (alcools) ou NR^1R^2 (amines).

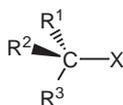


FIG. 5.1 – Structure générique des fonctions monovalentes

Cette structure générique est à l'origine de comportements liés :

- à la polarisation de la liaison $C - X$ (Figure 5.2).



FIG. 5.2 – Polarisation de la liaison $C - X$ des fonctions monovalentes

Cette propriété confère aux fonctions monovalentes un caractère électrophile, c'est-à-dire accepteur de deux électrons lors de la réalisation d'un choc réactif. L'atome de carbone peut subir l'attaque d'un atome portant un doublet non liant, ce qui provoque la rupture de la liaison $C - X$. Le donneur de deux électrons est appelé nucléophile et est par la suite noté Y^- .

- à l'existence d'au moins¹ un doublet non liant sur l'atome appartenant au groupe X qui est directement lié à l'atome de carbone tétragonal (Figure 5.3).

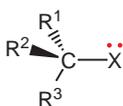


FIG. 5.3 – Le groupe X des fonctions monovalentes est porteur d'au moins un doublet non liant.

¹Un dans le cas des amines, deux avec les alcools, et trois avec les dérivés halogénés.

Cette caractéristique détermine à la fois les caractères nucléophile et basique des fonctions monovalentes. Ces deux caractères font intervenir la mise en commun du doublet non liant avec un site électrophile, avec formation ultérieure d'une liaison. La basicité de Bronstedt s'intéresse aux propriétés d'équilibre associées à la création/rupture d'une liaison entre le doublet non liant et un proton (Figure 5.4). La basicité est paramétrée par une constante thermodynamique : la constante acido-basique K_a ou bien son cologarithme décimal $pK_a = -\log_{10}K_a$.

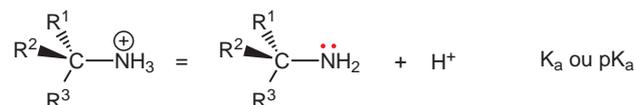


FIG. 5.4 – Exemple de réaction acido-basique impliquant une fonction monovalente : réaction d'ionisation d'un ion ammonium.

La nucléophilie fait référence aux propriétés cinétiques faisant intervenir à la fois la formation et la disparition d'une liaison (Figure 5.5). La nucléophilie est paramétrée par une constante cinétique dont la valeur dépend de la réaction chimique considérée.

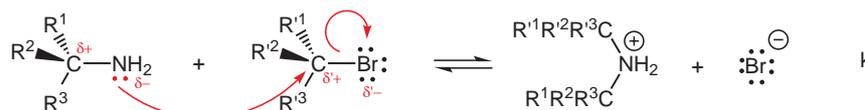


FIG. 5.5 – Exemple de réaction nucléophile impliquant une fonction monovalente : alkylation des amines.

- à l'existence éventuelle d'un atome d'hydrogène lié à l'atome électronégatif du groupe X (cas des alcools et des amines), ce qui détermine des propriétés acides (Figure 5.6).

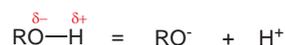


FIG. 5.6 – Exemple de réaction acido-basique impliquant un atome d'hydrogène lié à l'atome électronégatif du groupe X d'une fonction monovalente : acidité des alcools.

5.1 Les dérivés halogénés

5.1.1 Définitions

Les dérivés halogénés sont des espèces chimiques d'origine essentiellement synthétique dont un atome de carbone tétragonal porte un atome d'halogène. Ils sont souvent notés RX où X désigne un atome d'halogène. Les dérivés fluorés ($X = F$) possèdent une réactivité marginale. Dans la pratique, on ne considère dans cette catégorie que les dérivés chlorés, bromés et iodés ($X = Cl, Br$ et I).

Les dérivés halogénés sont regroupés selon le nombre d'atomes de carbone liés à l'atome de carbone tétragonal qui porte l'atome d'halogène X (Figure 5.7). Les différentes classes de dérivés halogénés constituent des sous-catégories manifestant certaines spécificités de réactivité.

	Exemple	Catégorie
Liaison avec <i>un</i> atome de carbone	Et—Br	Dérivé halogéné primaire (I)
Liaison avec <i>deux</i> atomes de carbone		Dérivé halogéné secondaire (II)
Liaison avec <i>trois</i> atomes de carbone		Dérivé halogéné tertiaire (III)

FIG. 5.7 – Classes de dérivés halogénés.

5.1.2 Caractéristiques physiques

Les premiers termes (faible nombre d'atomes de carbone) sont gazeux à température et pression ambiantes. Ils deviennent par la suite liquides ou solides. Les dérivés halogénés, non miscibles à l'eau, sont d'excellents solvants organiques.

5.1.3 Présentation générale de la réactivité des dérivés halogénés

Dans le champ de réactions propres aux fonctions monovalentes, les dérivés halogénés ne manifestent que celles qui font intervenir leur caractère électrophile, lié à la polarisation de la liaison C-X (substitution nucléophile, éliminations).² Ils présentent aussi des réactions d'oxydo-réduction telles que la formation de dérivés organométalliques (Figure 5.8).

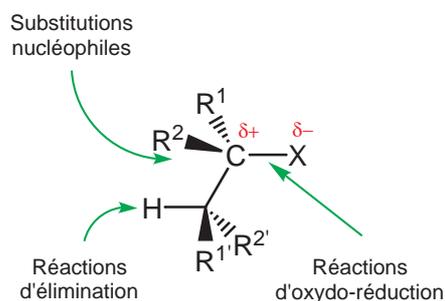


FIG. 5.8 – Présentation générale de la réactivité des dérivés halogénés.

5.1.4 Les substitutions nucléophiles comme illustrations des propriétés électrophiles des dérivés halogénés

Exemples

Les dérivés halogénés sont des intermédiaires de synthèse importants (Figures 5.9–5.13).

²Leur caractère nucléophile/basique, lié à l'existence de doublets non liants, ne s'exprime que marginalement lors de réactions faisant intervenir des espèces chimiques à lacune électronique (acides de Lewis) constituant des exceptions vis-à-vis de la règle de l'octet telles que le trichlorure d'aluminium $AlCl_3$ (voir paragraphe G.4.4 de l'Annexe G).

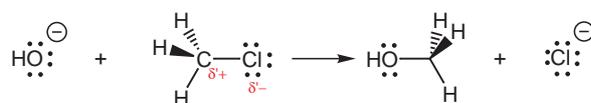
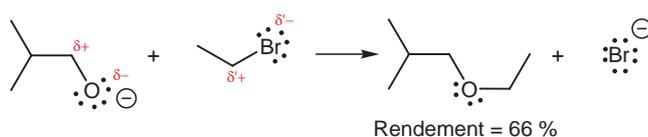
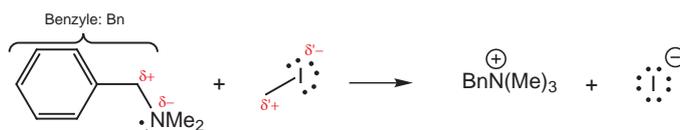
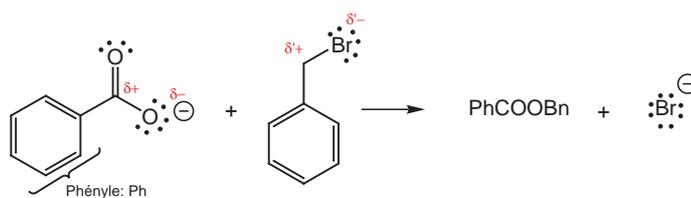
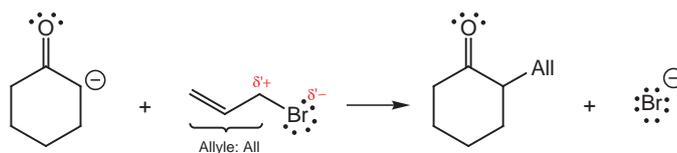
FIG. 5.9 – Nucléophile : ion hydroxyde (OH^-) ou eau ; produit : alcool.FIG. 5.10 – Nucléophile : alcoolate (RO^-) ; produit : éther-oxyde.FIG. 5.11 – Nucléophile : amine ($R^1R^2R^3N$) ; produit : sel d'ammonium.FIG. 5.12 – Nucléophile : carboxylate ($RCOO^-$) ; produit : ester carboxylique.

FIG. 5.13 – Nucléophile : énolate ; produit : aldéhyde ou cétone alkylée.

En présence de réactifs nucléophiles Y^- ,³ porteurs d'au moins un doublet non liant, les dérivés halogénés peuvent subir des transformations chimiques dont le bilan s'écrit (Figure 5.14) :

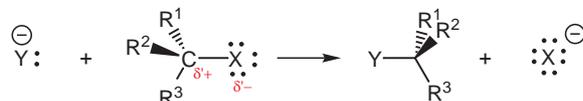


FIG. 5.14 – Prototype de substitution nucléophile sur un dérivé halogéné.

Remarque : Le dérivé halogéné peut parfois contenir le nucléophile ; la réaction de substitution nucléophile est alors intramoléculaire, ce qui accélère fortement la réaction (Figure 5.15).

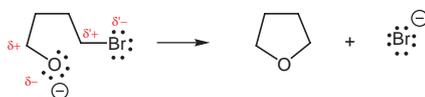


FIG. 5.15 – Exemple de substitution nucléophile intramoléculaire.

Mécanismes

Il existe deux mécanismes de substitution nucléophile.

Le mécanisme SN2 Il s'effectue en une seule étape au cours de laquelle la formation de la liaison $Y - C$ et la rupture de la liaison $C - X$ s'effectuent de manière simultanée (Figures 5.16 et 5.17).

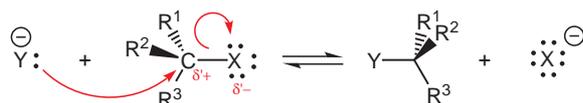


FIG. 5.16 – Le mécanisme SN2 de substitution nucléophile sur un dérivé halogéné.

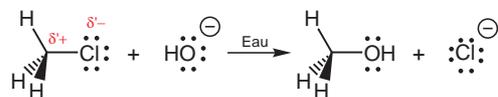


FIG. 5.17 – Exemple de substitution nucléophile SN2.

Les faits expérimentaux mettant en évidence un mécanisme SN2 sont de deux natures :

- cinétique. L'ordre global de la cinétique de réaction est égal à 2 (d'où la dénomination SN2) : un vis-à-vis du dérivé halogéné, et un vis-à-vis du nucléophile ;
- stéréochimique : l'attaque du nucléophile Y^- s'effectue en anti de la liaison entre l'atome de carbone et le nucléofuge X^- (Figure 5.16). On dit qu'une substitution nucléophile de type SN2 est une réaction stéréosélective pour traduire l'existence

³Le réactif nucléophile Y n'est pas nécessairement chargé négativement (exemple : H_2O , ou amine ; *vide supra*).

d'une préférence stéréochimique. D'une manière générale, une réaction stéréosélective privilégie l'obtention d'un stéréoisomère particulier parmi plusieurs lors de sa réalisation. Lorsque l'atome de carbone tétragonal portant le nucléofuge X est un centre asymétrique, la substitution nucléophile peut s'effectuer avec inversion (Figure 5.18) ou rétention (Figure 5.19) de configuration absolue.

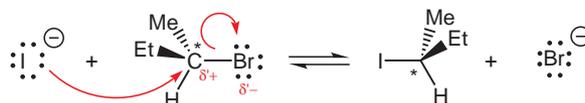


FIG. 5.18 – Exemple d'inversion de configuration absolue ($(R) \rightarrow (S)$) intervenant lors d'une substitution nucléophile SN2. L'inversion de configuration absolue n'est pas toujours la règle lors d'une substitution nucléophile SN2; il existe des situations dans lesquelles on a conservation de la configuration absolue (Figure 5.19)

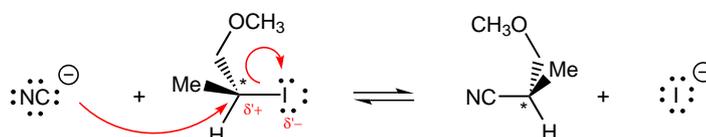
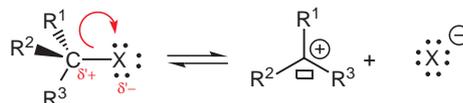


FIG. 5.19 – Exemple de conservation (ou rétention) de configuration absolue ((S)) lors d'une substitution nucléophile SN2.

Le mécanisme SN1 Il s'effectue en deux étapes. La liaison $C - X$ est rompue lors de la première, et la formation de la liaison $Y - C$ s'effectue lors de la seconde (Figures 5.20 et 5.21).

Première étape



Seconde étape

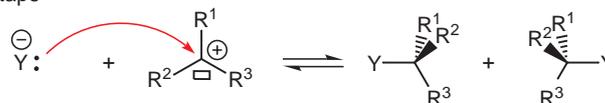


FIG. 5.20 – Le mécanisme SN1 de substitution nucléophile sur un dérivé halogéné.

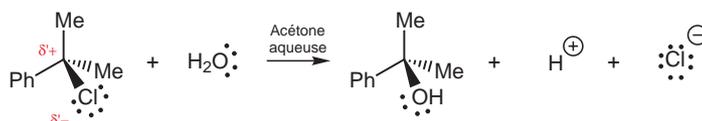


FIG. 5.21 – Exemple de substitution nucléophile SN1.

Les faits expérimentaux mettant en évidence un mécanisme SN1 sont de deux natures :
 – cinétique. L'ordre global de la cinétique de réaction est égal à 1 (d'où la dénomination SN1). Les ordres partiels de la cinétique sont égaux à un vis-à-vis du dérivé halogéné, et à zéro vis-à-vis du nucléophile. Cette observation résulte de ce que la

- première étape du mécanisme est cinétiquement déterminante (elle est associée à la barrière d'activation la plus élevée ; rupture de liaison covalente) ;
- stéréochimique. Une substitution nucléophile obéissant à un mécanisme SN1 ne présente pas de préférence stéréochimique ; elle n'est pas stéréosélective. Lorsque l'atome de carbone tétragonal portant le nucléofuge X est un centre asymétrique, la substitution nucléophile s'effectue avec racémisation (Figure 5.22). Lorsque la racémisation est totale, on obtient finalement un mélange racémique.

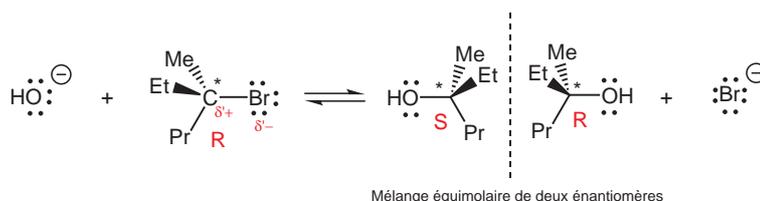


FIG. 5.22 – Racémisation intervenant lors d'une substitution nucléophile SN1.

La racémisation observée résulte du caractère plan du carbocation intermédiaire-ment formé (Figure 5.23).

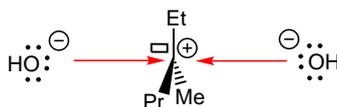


FIG. 5.23 – La planarité du carbocation intermédiaire détermine la racémisation intervenant lors d'une substitution nucléophile SN1. L'attaque du nucléophile est en effet équiprobable sur les deux faces du carbocation

Facteurs déterminant la nature du mécanisme de substitution nucléophile

Du point de vue du bilan, les mécanismes SN1 et SN2 ne peuvent être distingués ; ils font tous deux intervenir les mêmes réactifs (RX , Y^-) et les mêmes produits (RY , X^-). L'orientation mécanistique ne résulte pas des propriétés thermodynamiques. L'orientation est liée aux facteurs cinétiques. Le mécanisme observé est celui qui est associée à la vitesse de réaction la plus grande. La discussion sur les facteurs d'orientation repose donc sur la structure de plus haute énergie lorsque l'on passe des réactifs aux produits par chacun des mécanismes (voir Appendice D). Les structures à examiner sont ainsi respectivement :

- Lors d'un mécanisme SN1, un carbocation, espèce chimique positivement chargée qui se forme intermédiairement lors de l'étape cinétiquement déterminante de rupture hétérolytique de la liaison $C - X$ (Figure 5.24). Un carbocation ne satisfait pas à la règle de l'octet.

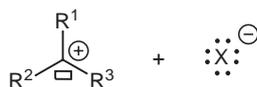


FIG. 5.24 – État intermédiaire de plus haute énergie intervenant lors d'une substitution nucléophile SN1 : carbocation + nucléofuge.

- Lors d'un mécanisme SN2, une bipyramide trigonale de charge identique et d'encombrement stérique supérieur à ceux des réactifs qui ne satisfait pas à la règle de l'octet (Figure 5.25).

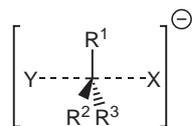


FIG. 5.25 – État de plus haute énergie intervenant lors d'une substitution nucléophile SN2 : bipyramide trigonale.

Lorsque l'énergie de l'état intermédiaire : carbocation + nucléofuge est plus basse (respectivement plus haute) que celle de la bipyramide trigonale, c'est le mécanisme SN1 (respectivement SN2) qui est observé pour un couple donné de réactifs.

Les facteurs déterminant la nature du mécanisme de substitution nucléophile sont finalement :

- le nucléofuge X . D'une manière générale, la vitesse de réaction diminue dans la série $RI > RBr > RCl$ quelle que soit la nature du mécanisme de substitution nucléophile. Le mécanisme SN1 ne s'observe généralement que lorsque X est excellent nucléofuge, c'est-à-dire lorsque X^- est particulièrement stable ($X = I$ ou Br). De manière empirique, un groupe X est d'autant meilleur nucléofuge que le pK_a de son acide conjugué HX est faible; OH^- est ainsi mauvais groupe partant ($pK_a(H_2O) = 14$) alors que l'eau est un excellent groupe partant ($pK_a(H_3O^+) = 0$).
- le radical R . D'une manière générale, l'encombrement stérique du substrat diminue la vitesse de réaction; les dérivés halogénés tertiaires réagissent ainsi beaucoup plus lentement que les dérivés halogénés secondaires, eux-mêmes plus lentement que les dérivés halogénés primaires. Tous les facteurs stabilisant le carbocation intermédiaire favorisent le mécanisme SN1 (voir paragraphe 3.2). En particulier, les dérivés halogénés tertiaires obéissent souvent à un mécanisme SN1 alors que les dérivés primaires ne réagissent pas selon ce mécanisme. Tous les facteurs défavorisant la bipyramide trigonale défavorisent le mécanisme SN2. Les dérivés tertiaires ne réagissent ainsi pas selon le mécanisme SN2 du fait de la congestion stérique trop importante qu'il entraînerait dans la bipyramide. En revanche, les dérivés primaires réagissent souvent selon un mécanisme SN2.
- le nucléophile Y^- . Le nucléophile ne joue aucun rôle lorsque le mécanisme est SN1; il n'intervient pas en effet dans l'étape cinétiquement déterminante. En revanche, il intervient dans la cinétique d'un mécanisme SN2; la vitesse de réaction augmente avec la concentration en nucléophile. De plus, la constante cinétique de réaction est d'autant plus grande que le nucléophile est meilleur. De manière générale, la nucléophilie augmente :
 - lorsqu'on descend dans la classification périodique. Exemples : Les thiols RSH sont meilleurs nucléophiles que les alcools ROH , la nucléophilie des ions halogénures obéit à $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$,
 - lorsqu'on augmente la charge portée par le nucléophile. Exemple : les alcoolates RO^- sont meilleurs nucléophiles que les alcools correspondants ROH ,
 - lorsque l'encombrement stérique diminue (Figure 5.26).
- le solvant. Les espèces chargées sont stabilisées dans les solvants polaires par interaction ion-dipôle; les anions peuvent être parfois plus spécifiquement solvatés par liaison hydrogène (voir paragraphe 3.2.6). Le rôle du solvant est difficilement prévisible lorsque le mécanisme est SN2. En revanche, le caractère polaire et protique favorise le mécanisme SN1 et en augmente la vitesse de réaction.

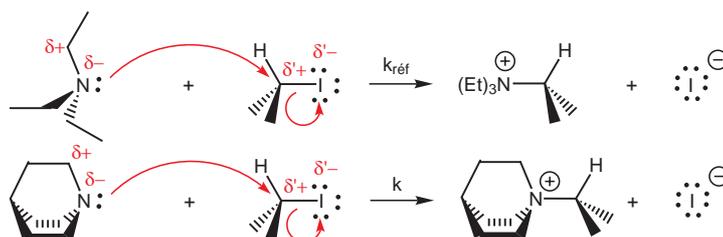


FIG. 5.26 – Rôle de l'encombrement stérique. Dans le cas de la triéthylamine, les chaînes éthyle peuvent se placer parfois devant le site nucléophile. Ce phénomène ne peut se produire dans l'amine tertiaire bicyclique de sorte que $k > k_{ref}$.

5.1.5 Les éliminations comme illustrations des propriétés électrophiles des dérivés halogénés

Les nucléophiles ne réagissent pas toujours en donnant des substitutions nucléophiles avec les dérivés halogénés. Ils manifestent parfois leur caractère basique et donnent des réactions d'élimination produisant ainsi des dérivés éthyléniques (Figure 5.27).

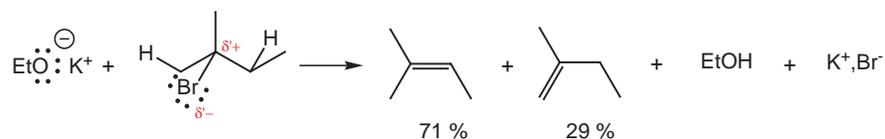


FIG. 5.27 – Exemple de réactions d'élimination. On obtient un mélange de deux alcènes. Le produit majoritairement obtenu est l'alcène le plus substitué, c'est-à-dire celui dont la double liaison porte le moins d'atomes d'hydrogène. De façon plus générale, cette réaction d'élimination obéit à la règle de Zaitsev (voir paragraphe 6.2) : le dérivé éthylénique obtenu lors de l'élimination est le plus stable.

Remarque Il arrive souvent que l'on observe simultanément des réactions de substitution nucléophile et d'élimination comme l'illustrent les deux transformations représentées sur la Figure 5.28.

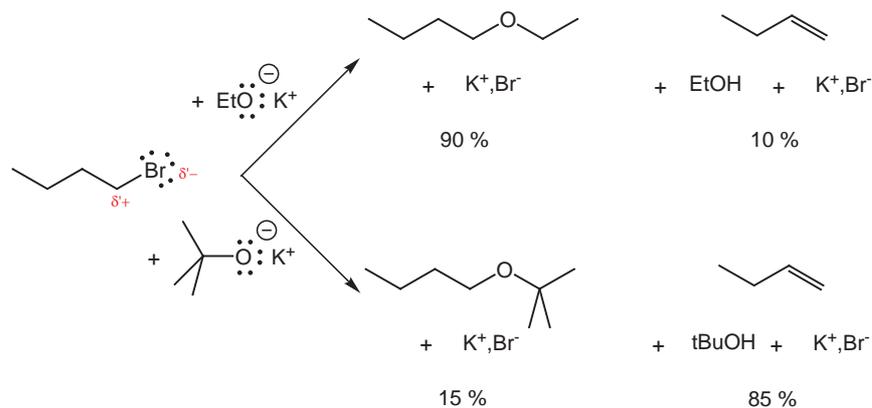


FIG. 5.28 – Exemple de compétition entre réactions de substitution nucléophile et d'élimination. La substitution nucléophile est défavorisée lorsque le nucléophile (ici un alcoolate) devient plus basique et plus encombré.

Mécanismes

Il existe deux mécanismes pour les réactions d'éliminations.

Le mécanisme E2 Il s'effectue en une seule étape au cours de laquelle la formation de la double liaison $C = C$ et la rupture des liaisons $C - H$ et $C - X$ s'effectuent de manière simultanée (Figure 5.29).

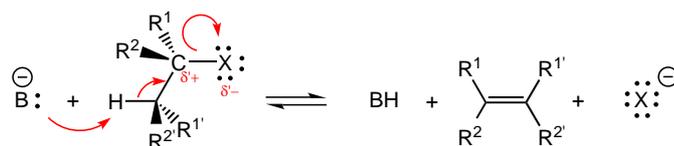


FIG. 5.29 – Le mécanisme E2 d'élimination sur un dérivé halogéné.

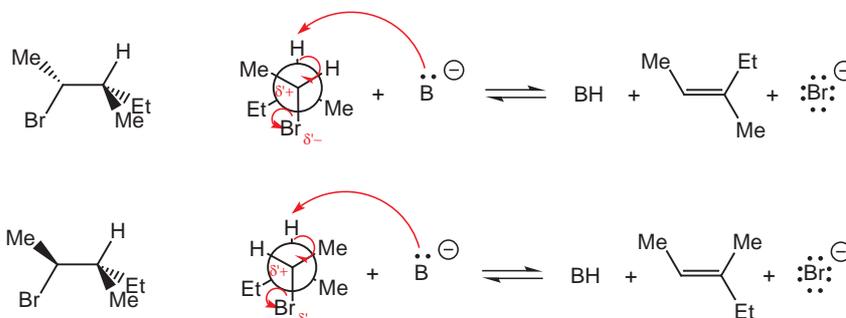


FIG. 5.30 – Exemples d'élimination E2. Deux diastéréoisomères conduisent à des alcènes distincts.

Les faits expérimentaux mettant en évidence un mécanisme E2 sont de deux natures :

- cinétique. L'ordre global de la cinétique de réaction est égal à 2 (d'où la dénomination E2) : un vis-à-vis du dérivé halogéné, et un vis-à-vis de la base.
- stéréochimique : une élimination obéissant à un mécanisme E2 a une préférence stéréochimique : les atomes d'hydrogène et d'halogène doivent se trouver en anti pour que l'élimination ait lieu (Figure 5.30). L'élimination E2 est stéréosélective. Cette contrainte stéréochimique s'applique aussi en série cyclique (Figure 5.31).

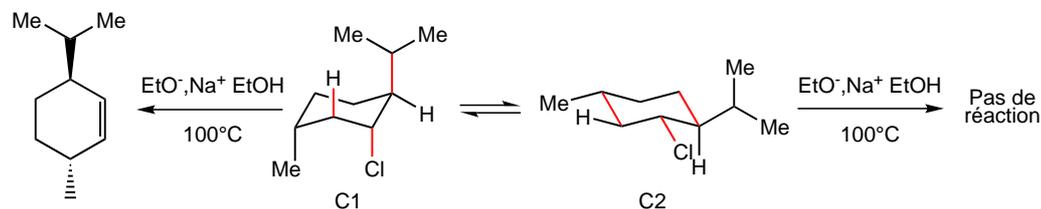


FIG. 5.31 – Élimination E2 en série cyclique. Seul le conformère $C1$, bien que moins stable que le conformère $C2$, conduit à un dérivé éthylénique. Lui seul en effet peut satisfaire à la contrainte stéréochimique d'antiparallélisme des substituants H et Cl .

Le mécanisme E1 Il s'effectue en deux étapes. La liaison $C - X$ est rompue lors de la première : il se forme un carbocation. La rupture de la liaison $C - H$ ainsi que la

formation de la double liaison $C = C$ s'effectuent lors de la seconde étape (Figure 5.32).

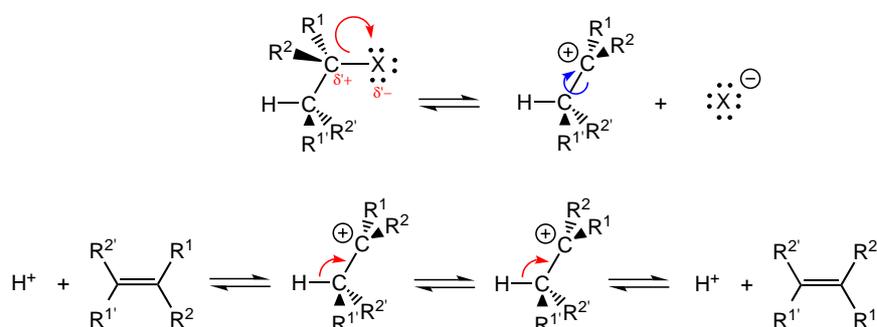


FIG. 5.32 – Le mécanisme E1 d'élimination sur un dérivé halogéné. La libre rotation autour de la liaison $C - C$ dans le carbocation détermine l'obtention de deux dérivés éthyléniques.

Les faits expérimentaux mettant en évidence un mécanisme E1 sont de deux natures :

- cinétique. L'ordre global de la cinétique de réaction est égal à 1 (d'où la dénomination E1). Les ordres partiels de la cinétique sont égaux à un vis-à-vis du dérivé halogéné, et à zéro vis-à-vis de la base. Cette observation résulte de ce que la première étape du mécanisme est cinétiquement déterminante (elle est associée à la barrière d'activation la plus élevée) ;
- stéréochimique. Une élimination obéissant à un mécanisme E1 n'impose pas que la double liaison résultant de l'élimination corresponde à une élimination anti des atomes d'hydrogène et d'halogène : on obtient ainsi le plus souvent un mélange de deux dérivés éthyléniques (Figure 5.32). L'un de ces deux dérivés éthyléniques peut parfois être obtenu en quantité plus importante et l'élimination peut ainsi se révéler stéréosélective.

Quels sont les facteurs déterminant la nature du mécanisme d'élimination ?

Les principes de raisonnement sont identiques à ce qui a déjà été vu lors de la discussion des facteurs gouvernant la nature du mécanisme de substitution nucléophile. Les facteurs principaux sont ainsi :

- le nucléofuge X . D'une manière générale, la vitesse de réaction diminue dans la série $RI > RBr > RCl$ quelle que soit la nature du mécanisme d'élimination. Le mécanisme E1 ne s'observe généralement que lorsque X est excellent nucléofuge.
- les radicaux hydrogénéocarbonés. Tous les facteurs stabilisant le carbocation intermédiaire favorisent le mécanisme E1.
- la base B^- . La base ne joue aucun rôle lorsque le mécanisme est E1 ; elle n'intervient pas en effet dans l'étape cinétiquement déterminante. En revanche, elle intervient dans la cinétique d'un mécanisme E2 ; la vitesse de réaction augmente avec la concentration en base. Le mécanisme E2 est d'autant plus favorisé que la base utilisée est forte.
- le solvant. Les espèces chargées sont stabilisées dans les solvants polaires (exemple : l'eau). La polarité du solvant ne joue généralement pas de rôle prévisible lorsque le mécanisme est E2, alors qu'elle favorise le mécanisme E1 et en augmente la vitesse de réaction.

La compétition substitution nucléophile/élimination

Les conditions expérimentales dans lesquelles sont réalisées les substitutions nucléophiles et les éliminations sur les dérivés halogénés sont voisines. Les facteurs d'orientation principaux sont :

- La température dont l'élévation favorise l'élimination au détriment de la substitution nucléophile ;
- Le caractère nucléophile/basique. La nucléophilie favorise les substitutions nucléophiles alors que la basicité favorise les éliminations (Figure 5.28) ;
- La classe du dérivé halogéné. Toutes choses égales par ailleurs, les dérivés tertiaires donnent plus facilement de l'élimination que les dérivés secondaires et primaires.

5.1.6 Synthèse d'organométalliques

On s'intéresse à la formation des organomagnésiens⁴ et organolithiens obtenus par réaction d'un dérivé halogéné avec du magnésium ou du lithium.

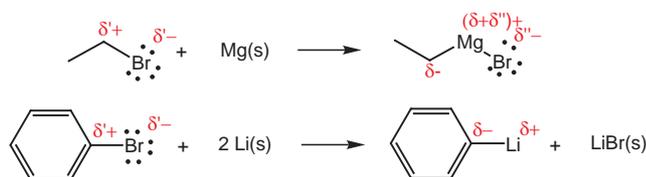


FIG. 5.33 – Exemples de synthèses d'organométalliques : organomagnésiens et organolithiens.

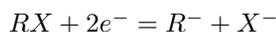
Il s'agit de réactions d'oxydo-réduction d'intérêt synthétique s'accompagnant d'une inversion de polarité de la liaison $C - X$. Elles sont réalisées dans des solvants aprotiques tels que l'éther diéthylique (Et_2O) dans des conditions anhydres afin d'éviter la décomposition des organométalliques formés par réaction acido-basique.⁵ Les organométalliques sont en effet des bases réagissant avec des acides tels que l'eau pour donner des alcanes (Figure 5.34).



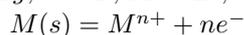
FIG. 5.34 – Décomposition des organométalliques par réaction acido-basique.

Le bilan de la synthèse des organométalliques s'écrit formellement :

- Réduction du dérivé halogéné :



- Oxydation du métal : ($M = Mg, n = 2$; $M = Li, n = 1$)



Les mécanismes d'oxydo-réduction en chimie organique sont généralement mal connus. C'est en particulier le cas du mécanisme de synthèse des dérivés organométalliques qui implique des transferts d'électrons à la surface des métaux.

⁴Les dérivés organomagnésiens sont universellement connus sous le nom de "Grignard reagents" ou "réactifs de Grignard" du nom du chimiste français, Victor Grignard (1871–1935), qui les a découverts lors de sa thèse soutenue en 1901. Victor Grignard a obtenu le prix Nobel de chimie en 1912 pour ces travaux qui ont constitué une avancée majeure de la synthèse organique moderne.

⁵Les propriétés basiques et nucléophiles des dérivés organomagnésiens et organolithiens seront présentées lors des paragraphes ultérieurs (voir paragraphes 5.2.4, 5.3.4, 7.4.2, et 8.5.6).

5.2 Les alcools

5.2.1 Définitions

Les alcools sont des espèces chimiques dont un atome de carbone tétragonal, lié lui-même à des atomes de carbone ou d'hydrogène, porte un groupe hydroxyle OH (Figure 5.35). Ils sont souvent notés ROH.

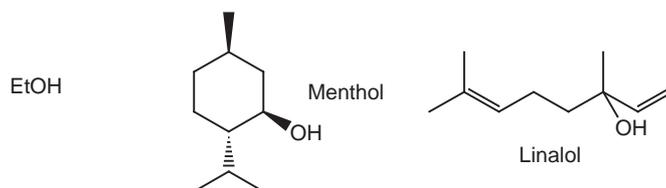


FIG. 5.35 – Exemples d'alcools.

Tout comme les dérivés halogénés, les alcools sont regroupés en trois classes selon le nombre d'atomes de carbone liés à l'atome de carbone tétragonal qui porte le groupe OH : l'éthanol est un alcool primaire, le menthol un alcool secondaire et le linalol un alcool tertiaire (Figure 5.35). Les différentes classes d'alcools constituent des sous-catégories manifestant certaines spécificités de réactivité.

Les phénols, dont le groupe OH est lié à un atome trigonal appartenant à un cycle aromatique tel que le benzène, possèdent une réactivité particulière (Figure 5.36).

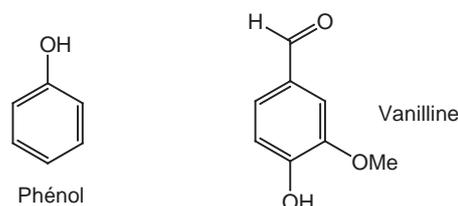


FIG. 5.36 – Exemples de phénols.

5.2.2 Caractéristiques physiques

Les premiers termes (jusqu'à dix d'atomes de carbone) sont liquides à température et pression ambiantes (rôle de la liaison hydrogène par rapport aux dérivés halogénés de masse molaire identique ; voir paragraphe 3.2.6). Ils deviennent par la suite solides.

Les alcools légers sont miscibles avec l'eau et avec de nombreux solvants organiques.

Les alcools sont de bons solvants protiques (donneurs/accepteurs de liaison hydrogène).

L'environnement géométrique de l'atome du groupe hydroxyle d'un alcool est voisin de celui de l'eau (tétragonal en solution).

5.2.3 Présentation générale de la réactivité des alcools

Parmi les fonctions monovalentes, la fonction alcool présente la réactivité la plus variée (Figure 5.37). La présence d'un atome d'hydrogène lié à l'atome d'oxygène confère aux alcools des propriétés acides. L'existence de deux doublets non liants sur l'atome d'oxygène est à l'origine de leurs caractères basique et nucléophile. La polarisation de la

liaison $C - O$ détermine leur caractère électrophile. Enfin, ils présentent des réactions d'oxydo-réduction donnant accès aux fonctions divalentes et trivalentes.

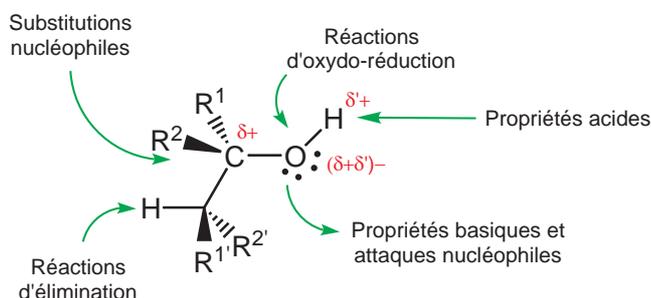


FIG. 5.37 – Présentation générale de la réactivité des alcools.

5.2.4 Propriétés acido-basiques des alcools

Les alcools sont à la fois des acides et des bases faibles ; dans la majeure partie des situations, les quantités d'alcoolates ou d'alcools protonés sont très réduites dans le milieu réactionnel. Ces dernières espèces chimiques sont cependant beaucoup plus réactives que les alcools et peuvent ainsi, malgré leur faible quantité, contrôler le mécanisme des transformations subies par les alcools (voir paragraphe 5.2.6).

Acidité des alcools

La polarisation de la liaison $O - H$ prédispose la liaison à une rupture hétérolytique en solvant polaire ; cette caractéristique est à l'origine des propriétés acides des alcools et des phénols (Figure 5.38). Le pK_a des alcools est d'environ 16-18 (14 pour l'eau ; le

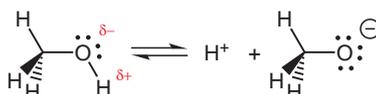


FIG. 5.38 – Réaction de protolyse des alcools.

groupe alkyle R des alcools ROH possède un effet inductif donneur supérieur à celui de l'hydrogène. Un alcoolate RO^- est ainsi déstabilisé vis-à-vis de l'ion hydroxide OH^- de sorte que $pK_a(ROH) > pK_a(H_2O)$; les alcoolates sont donc des bases fortes. Le pK_a des phénols est environ égal à 10. Cette valeur plus faible est principalement liée à la stabilisation de l'espèce chargée du couple acido-basique par mésomérie (Figure 5.39).

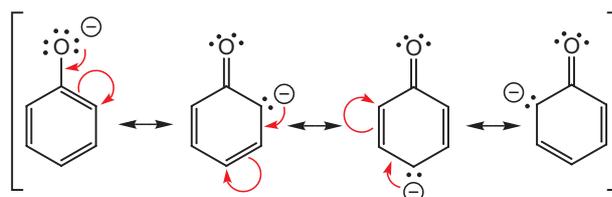


FIG. 5.39 – Stabilisation de l'ion phénate par mésomérie.

En synthèse organique, la déprotonation quantitative des alcools est réalisée par des bases “fortes” (pK_a de l'acide conjugué très élevé) telles que l'ion hydruure H^- , ou les organométalliques (Figure 5.40).

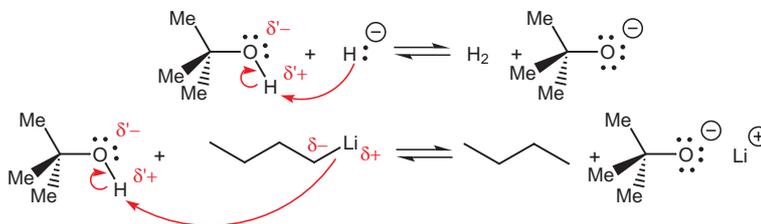
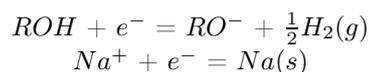


FIG. 5.40 – Exemples de déprotonation d'alcools réalisées par des bases fortes.

Remarque Il est aussi possible de préparer des alcoolates par une réaction d'oxydo-réduction faisant intervenir un métal alcalin réducteur tel que le sodium. Les deux demi-réactions impliquées s'écrivent :



et le bilan :



Basicité des alcools

Elle est liée à l'existence de doublets non liants sur l'atome d'oxygène et joue essentiellement un rôle en catalyse grâce à l'exaltation du caractère électrophile de l'alcool ($\Delta > \delta$) (Figure 5.41).

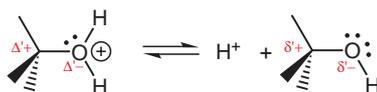


FIG. 5.41 – Exaltation de l'électrophilie des alcools par protonation de l'atome d'oxygène.

Le pK_a des oxoniums, acides conjugués des alcools, est d'environ -2. Dans les conditions acides couramment utilisées au laboratoire, les alcools existent donc principalement dans l'état basique ROH et l'état acide ROH_2^+ est très minoritaire : on en déduit donc la relation d'ordre suivante portant sur les concentrations : $[ROH] \gg [ROH_2^+]$. L'état acide est cependant beaucoup plus réactif vis-à-vis des attaques nucléophiles que ne l'est l'état basique (*vide supra*) : les constantes cinétiques associées obéissent à la relation d'ordre $k_{ROH_2^+} \gg k_{ROH}$. La vitesse des réactions qui fait intervenir le produit des constantes cinétiques par les concentrations est dominée par les contributions des constantes cinétiques de sorte que $k_{ROH_2^+}[ROH_2^+] \gg k_{ROH}[ROH]$. La relation d'ordre précédente justifie de ne faire apparaître que des molécules d'alcools protonées comme électrophile dans les mécanismes faisant intervenir une attaque nucléophile sur un alcool électrophile en milieu acide.

5.2.5 Propriétés nucléophiles des alcools et des alcoolates

Après la basicité, la nucléophilie constitue la seconde manifestation de la présence de doublets non liants sur l'atome d'oxygène.⁶



FIG. 5.42 – Exemple d'attaque nucléophile d'alcoolate sur un dérivé halogéné : synthèse de Williamson.



FIG. 5.43 – Au bilan, l'attaque nucléophile d'alcoolate sur un dérivé halogéné permet de synthétiser des éther-oxydes.

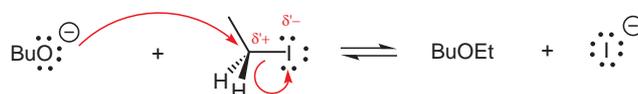


FIG. 5.44 – Le mécanisme d'attaque nucléophile d'alcoolate sur un dérivé halogéné est de type SN2.

Remarques

1. Lorsque le dérivé halogéné est secondaire ou tertiaire, on observe préférentiellement la réaction compétitive d'élimination plutôt que la substitution nucléophile. Elle met en jeu le caractère basique plutôt que nucléophile de l'alcoolate, et implique la labilité d'un atome d'hydrogène en position β de l'atome X du dérivé halogéné (Figure 5.45).

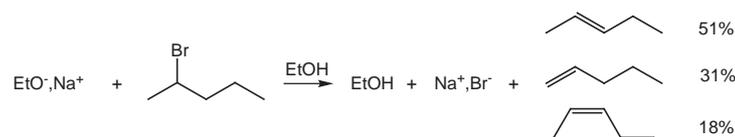


FIG. 5.45 – Illustration du caractère compétitif des réactions de substitution nucléophile et d'élimination.

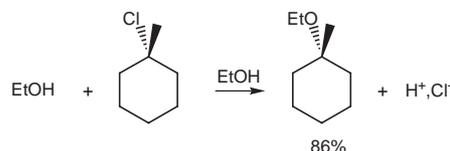


FIG. 5.46 – Illustration du caractère nucléophile des alcools.

2. Quoique plus marginale, l'attaque nucléophile par les alcools, moins bons nucléophiles que les ions alcoolates correspondants, peut être réalisée sur des dérivés halogénés (Figure 5.46). Elle donne lieu à un mécanisme de type SN1 (Figure 5.47).

⁶L'acétalisation en milieu acide est étudiée au paragraphe 7.4.4.

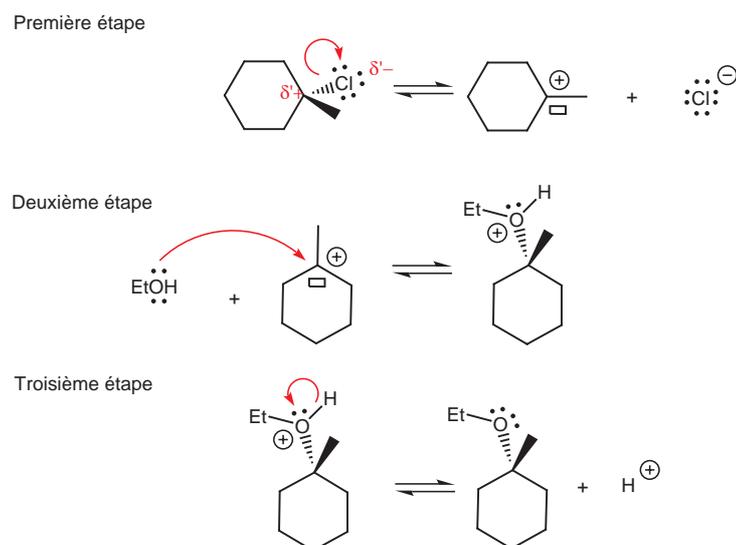


FIG. 5.47 – Mécanisme rendant compte de la substitution nucléophile représentée à la Figure 5.46.

5.2.6 Propriétés électrophiles des alcools et de leurs acides conjugués

D'une manière générale, les propriétés électrophiles des alcools sont observées en milieu acide et impliquent les ions oxoniums, plus réactifs (*vide supra*).

Déshydratation intermoléculaire : synthèse des éther-oxydes

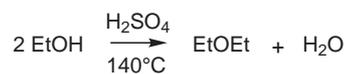


FIG. 5.48 – Exemple de déshydratation intermoléculaire d'alcool.



FIG. 5.49 – Les déshydratations intermoléculaires d'alcools permettent de synthétiser des éther-oxydes symétriques. Cette méthode de synthèse est applicable aux alcools primaires et secondaires mis en présence d'un acide (H^+ en catalyse homogène, Al_2O_3 en catalyse hétérogène), même à des températures proches de l'ambiante.

Le mécanisme dépend de la classe d'alcool.

1. Alcools primaires (Figure 5.50).
2. Alcools secondaires/tertiaires (Figure 5.51).

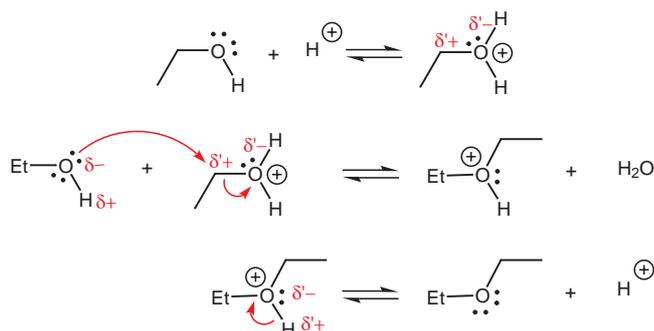


FIG. 5.50 – Mécanisme de déshydratation intermoléculaire de l'éthanol. Première étape : Protonation de l'alcool ; Deuxième étape : Substitution nucléophile de l'alcool sur l'alcool protoné. Mécanisme SN2. Etape cinétiquement déterminante ; Troisième étape : Déprotonation de l'éther-oxyde.

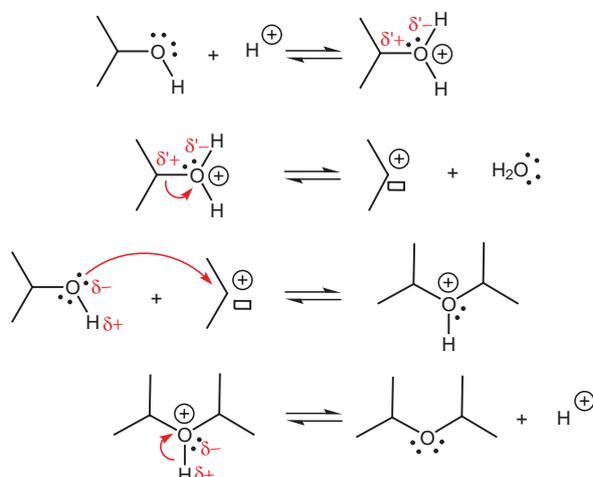


FIG. 5.51 – Mécanisme de déshydratation intermoléculaire de l'isopropanol. Première étape : Protonation de l'alcool ; Deuxième étape : Formation du carbocation. Etape cinétiquement déterminante ; Troisième étape : Attaque nucléophile de l'alcool sur le carbocation ; Quatrième étape : Déprotonation de l'éther-oxyde. Les deuxième et troisième étapes correspondent à un mécanisme de type SN1.

Remarques

- Il est possible d'assister à une substitution nucléophile compétitive lorsqu'un autre nucléophile est présent dans le milieu. C'est en particulier le cas lorsque des acides halohydriques (HX) sont utilisés pour réaliser la catalyse (Figures 5.52-5.54).

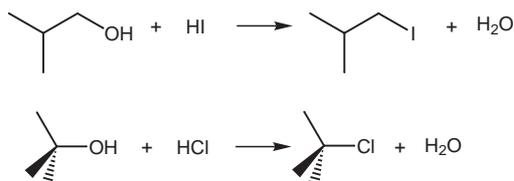


FIG. 5.52 – Exemples de substitutions nucléophiles compétitives au cours desquelles un dérivé halogéné est obtenu à la place d'un éther-oxyde.

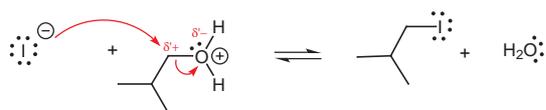


FIG. 5.53 – L'ion iodure, excellent nucléophile, remplace ici l'alcool lors de la deuxième étape du mécanisme représenté à la Figure 5.50 (SN2 réalisée sur l'alcool protoné).



FIG. 5.54 – L'ion chlorure remplace ici l'alcool lors de la troisième étape du mécanisme représenté à la Figure 5.51 (attaque nucléophile de l'alcool sur le carbocation).

- D'autres réactions compétitives peuvent se manifester lorsque les étapes impliquant directement la substitution nucléophile (deuxième étape du mécanisme avec les alcools primaires, et troisième étape du mécanisme avec les alcools secondaires et tertiaires) sont trop lentes. On peut ainsi observer des réactions d'élimination (*vide infra*).

Déshydratation intramoléculaire : synthèse de dérivés éthyléniques

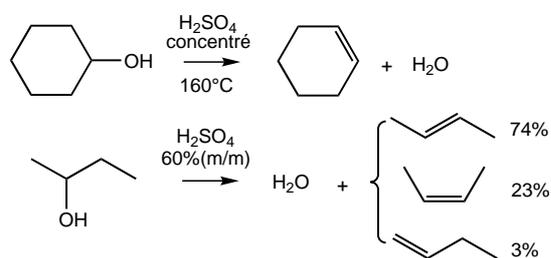


FIG. 5.55 – Exemples de déshydratations intramoléculaires.

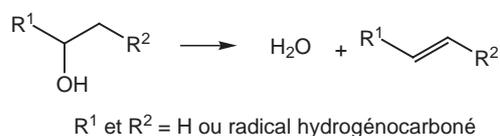


FIG. 5.56 – Au bilan, le chauffage de l'alcool en milieu acide concentré produit un dérivé éthylénique résultant d'une déshydratation intramoléculaire. Cette réaction est surtout observée avec les alcools tertiaires. Le dérivé majoritairement obtenu est le plus substitué (Règle de Zaïtsev ; voir paragraphe 6.2), c'est-à-dire celui dont la double liaison porte le moins d'atomes d'hydrogène. De manière plus générale, le dérivé obtenu est le plus stable.

Le mécanisme de déshydratation est une élimination de type E1 (Figure 5.57).

Toute comme dans le cas des dérivés halogénés (voir paragraphe 5.1.5), les réactions d'élimination sont favorisées à haute température vis-à-vis des réactions de substitution nucléophile.

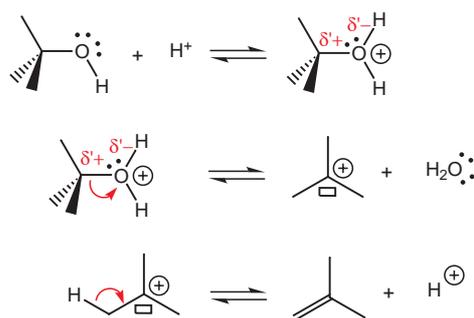


FIG. 5.57 – Mécanisme de la déshydratation intramoléculaire d'un alcool. Première étape : Protonation de l'alcool ; Deuxième étape : Formation du carbocation. Etape cinétiquement déterminante monomoléculaire \Rightarrow E1 ; Troisième étape : Elimination d'un proton.

Activation électrophile des alcools

Les alcools manifestent leur activité électrophile en milieu suffisamment acide pour que le groupe hydroxyle se protone, créant ainsi un groupe partant, l'eau, bien meilleur que l'ion hydroxyde OH^- . Dans la pratique, on réalise le plus souvent au laboratoire l'activation électrophile des alcools grâce à l'utilisation de réactifs spécifiques. Le chlorure de tosyloxy est ainsi utilisé pour synthétiser des tosylates, alors que le chlorure de thionyle ou le pentachlorure de phosphore permettent de synthétiser des chlorures d'alkyle (Figure 5.58).

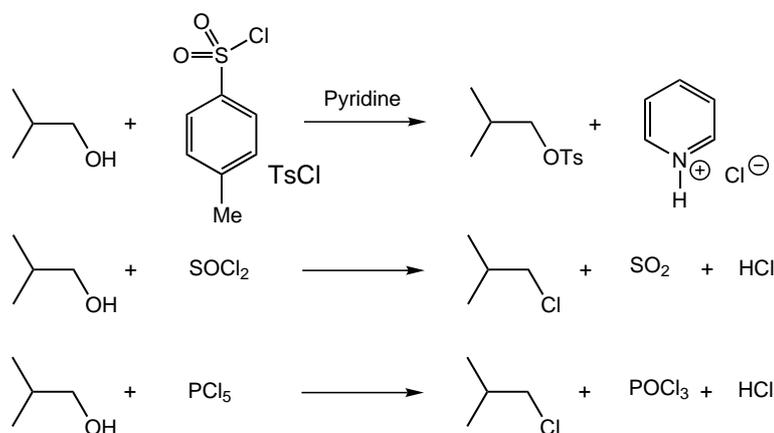


FIG. 5.58 – Équation-bilans associées à la synthèse des tosylates et des chlorures d'alkyle à partir des alcools.

L'ion tosylate $TsO^- = MePhSO_3^-$ est un bon groupe partant (acide conjugué de type acide sulfonique de $pK_a \approx -1-0$) et les tosylates se comportent comme des dérivés halogénés du point de vue de la réactivité vis-à-vis des substitutions nucléophiles.

5.2.7 Réactions d'oxydo-réduction

Il s'agit de réactions d'oxydo-réduction impliquant des oxydants minéraux tels que le bichromate de potassium ($K_2Cr_2O_7$) ou le permanganate de potassium ($KMnO_4$) (Figure 5.59).

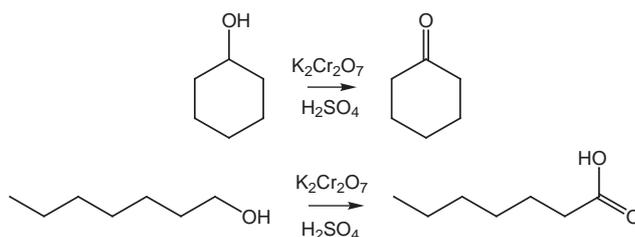
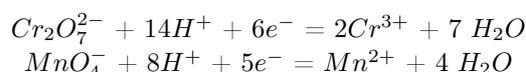


FIG. 5.59 – Exemples de réactions d’oxydo-réduction des alcools.

Réduction des oxydants minéraux :⁷



L’oxydation des alcools primaires et secondaires fournit successivement les dérivés carbonylés (aldéhydes avec les alcools primaires, cétones avec les alcools secondaires), puis, le cas échéant (alcools primaires/conditions opératoires), les acides carboxyliques correspondants.⁸ Les réactions d’oxydation sont les suivantes :



Dans le cas des alcools primaires, il est possible de s’arrêter sélectivement à l’aldéhyde en utilisant des conditions plus douces ou des oxydants moins puissants (Figure 5.60).

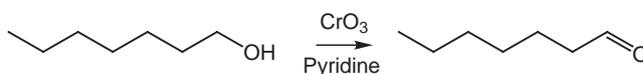


FIG. 5.60 – Exemples de réactions d’oxydation ménagée d’un alcool primaire.

5.3 Les amines

5.3.1 Définitions

Les amines peuvent être formellement considérées comme des produits de substitution de l’ammoniac dans lequel un, deux ou trois atomes d’hydrogène aurai(en)t été remplacé(s) par des radicaux hydrogénocarbonés. On distingue ainsi trois classes d’amines (Figure 5.61). La classification des amines se distingue ainsi de celle des dérivés halogénés et des alcools.

Les amines sont abondamment représentées dans la nature (Figure 5.62).

5.3.2 Caractéristiques physiques

Tout comme les alcools et à l’exception de la méthylamine, gazeuse, les premiers termes sont liquides à température et pression ambiantes (rôle de la liaison hydrogène par rapport aux dérivés halogénés de masse molaire identique).

⁷La nature précise des réactifs et produits dépend des conditions opératoires utilisées.

⁸Les alcools tertiaires ne réagissent généralement pas. Il est possible néanmoins de réaliser l’oxydation des alcools tertiaires dans des conditions sévères qui provoquent la dégradation du squelette hydrocarboné.

Nombre d'atomes d'hydrogène substitués	Exemple	Catégorie
Un		Amine primaire (I)
Deux		Amine secondaire (II)
Trois		Amine tertiaire (III)

FIG. 5.61 – Les trois classes d'amines.

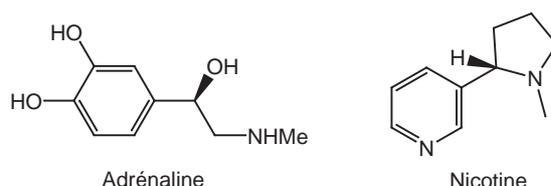


FIG. 5.62 – Exemples d'amines d'origine naturelle.

Les amines présentent une forte odeur désagréable (putrescine, cadavérine).

Les amines légères sont miscibles avec l'eau et avec de nombreux solvants organiques.

L'environnement géométrique de l'atome d'azote d'une amine est en général voisin de celui de l'ammoniac (tétraédrique en solution). Lorsque l'atome d'azote d'une amine est substitué par trois groupes distincts, on obtient une molécule chirale. Contrairement au carbone asymétrique, l'atome d'azote d'une amine chirale subit cependant une inversion rapide provoquant l'interconversion entre énantiomères (Figure 5.63). Ce processus détermine l'obtention d'un racémique puisque les énantiomères sont de même énergie. Il n'est pas possible de réaliser un dédoublement du racémique d'amines du fait de l'interconversion rapide. En revanche, les sels d'ammonium, isoélectroniques des dérivés carbonés correspondants ne présentent pas de processus d'interconversion rapide. Tout comme avec ces derniers, il est possible de réaliser une opération de dédoublement (voir paragraphe 2.4.6).



FIG. 5.63 – Chiralité des amines.

5.3.3 Présentation générale de la réactivité des amines

Les amines ressemblent aux alcools, en accord avec la similarité (position dans la classification périodique, électronégativité) des atomes d'oxygène et d'azote. On va retrouver les différentes catégories de réactions des alcools à des altérations près, liées à l'électronégativité plus faible de l'azote. La présence éventuelle d'un atome d'hydrogène lié à l'atome d'azote confère aux amines des propriétés acides. L'existence d'un doublet non liant sur l'atome d'azote est à l'origine de leurs caractères basique et nucléophile. La polarisation de la liaison $C-N$ détermine un faible caractère électrophile. Enfin, elles présentent des réactions d'oxydo-réduction complexes qui ne seront pas examinées (Figure 5.64).

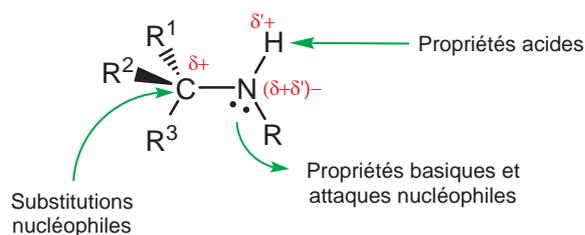


FIG. 5.64 – Présentation générale de la réactivité des amines.

5.3.4 Propriétés acido-basiques des amines

Acidité des amines

La polarisation de la liaison $N - H$ prédispose la liaison à une rupture hétérolytique en solvant polaire; cette caractéristique est à l'origine des propriétés acides des amines primaires et secondaires (Figure 5.65).

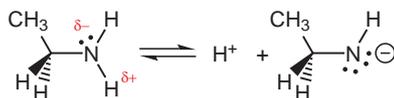


FIG. 5.65 – Exemple de protolyse d'une amine primaire.

Le pK_a des amines est d'environ 35 pour les alkylamines (16-18 pour les alcools); cette valeur plus élevée que celle des alcools s'explique par l'électronégativité plus faible de l'azote. Les bases conjuguées des amines, les amidures, sont des bases très fortes. En synthèse organique, la déprotonation quantitative des amines n'est réalisée que par des bases extrêmement fortes telles que les organolithiens RLi .

Basicité des amines

Elle est liée à l'existence d'un doublet non liant sur l'atome d'azote. Du fait de l'électronégativité plus faible de l'azote, les amines sont des bases plus fortes que les alcools (Figure 5.66).

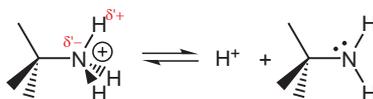


FIG. 5.66 – Exemple de protolyse d'un sel d'ammonium.

Le pK_a des acides conjugués des amines, les ions ammonium, est d'environ 10 (-2 pour les oxoniums, acides conjugués des alcools).

5.3.5 Propriétés nucléophiles des amines

Elles sont à l'origine des réactions les plus importantes des amines. Dans le cadre de ce chapitre, on évoquera uniquement les réactions de substitutions nucléophiles des amines sur des dérivés halogénés (synthèse d'Hoffmann). D'autres réactions mettant en jeu les propriétés nucléophiles des amines seront étudiées dans la suite du cours (voir paragraphes 7.4.5 et 8.5.5).

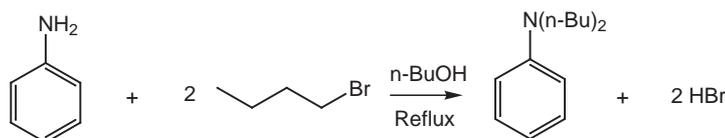


FIG. 5.67 – Exemple de substitution nucléophile d’une amine sur un dérivé halogéné. Remarquer que le solvant ne réagit pas alors qu’il est en net excès (solvant) ; les amines sont beaucoup plus nucléophiles que les alcools.



FIG. 5.68 – Bilan général d’une substitution nucléophile d’une amine sur un dérivé halogéné : un atome d’hydrogène porté par l’atome d’azote est remplacé par un radical hydrogénocarboné ; on obtient une amine plus substituée.

Contrairement aux alcools, il n’est pas nécessaire de passer par les bases conjuguées pour réaliser des réactions de substitution nucléophile. Cette faculté résulte de la nucléophilie plus importante de l’azote.

Remarques

1. Du fait de la basicité importante des amines, l’amine substituée réagit sur l’acide halohydrique formé lors de la réaction (Figure 5.69).



FIG. 5.69 – Si l’on désire réaliser une conversion quantitative, il est nécessaire d’ajouter une base dans le milieu afin d’éviter que l’amine réactive ne soit utilisée pour piéger l’acide halohydrique formé. On utilise le plus souvent pour cet usage des amines tertiaires telles que la triéthylamine ou des bases minérales telles que le carbonate de potassium K_2CO_3 .

2. Lorsque l’amine est tertiaire, il demeure néanmoins possible de réaliser une réaction de substitution nucléophile aboutissant à la formation d’un sel d’ammonium quaternaire si l’on force les conditions opératoires (augmentation de la température du milieu réactionnel par exemple) (Figure 5.70).



FIG. 5.70 – Obtention d’un sel d’ammonium par réaction d’une amine tertiaire avec un dérivé halogéné.

3. Il est difficile d’obtenir sélectivement une amine secondaire à partir d’une amine primaire par cette méthode de synthèse. En effet, la différence de réactivité des amines primaires et secondaires est trop faible vis-à-vis de cette réaction, de sorte que l’on obtient finalement des mélanges, même lorsqu’on travaille dans des proportions stœchiométriques d’amine primaire et de dérivé halogéné (Figure 5.71).

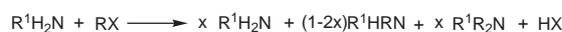


FIG. 5.71 – Illustration de la faible sélectivité de la synthèse de Hoffmann.

Selon la nature de l'agent électrophile, on peut observer des mécanismes de type SN1 ou SN2 ; du fait de la nucléophilie élevée des amines, on observe cependant le plus souvent un mécanisme SN2 (Figure 5.72).

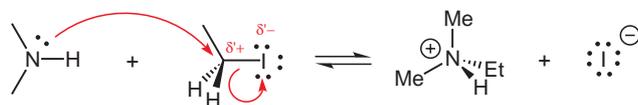


FIG. 5.72 – Mécanisme général de la synthèse de Hoffmann.

Conformément aux remarques précédentes, cette étape peut être suivie d'une réaction acido-basique impliquant l'échange du proton entre le produit de réaction, et une molécule d'amine réactive ou une autre base présente dans le milieu.

5.3.6 Propriétés électrophiles des ions ammoniums

Le caractère électrophile des alcools s'était manifesté par des attaques nucléophiles sur l'alcool protoné. En principe, on devrait retrouver ce même caractère avec les amines en faisant intervenir les ions ammoniums. L'électronégativité plus faible de l'atome d'azote entraîne toutefois une polarisation de la liaison $C - N$ moindre que celle de la liaison $C - O$ des alcools ; les conditions opératoires devraient être ainsi plus dures pour réaliser le même type de réaction. Il n'existe en fait que très peu de réactions impliquant le caractère électrophile des ammoniums. En milieu basique, les ammoniums quaternaires peuvent donner lieu à la formation d'alcools selon un mécanisme de type SN2 (Figure 5.73).

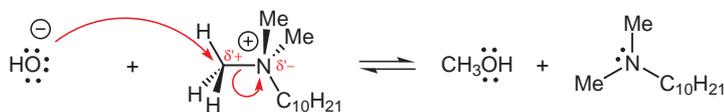


FIG. 5.73 – Exemple de réaction illustrant les propriétés électrophiles des ions ammoniums.

Chapitre 6

Les alcènes comme hydrocarbures insaturés

Les hydrocarbures sont des espèces chimiques qui ne contiennent que les éléments hydrogène et carbone. On distingue deux catégories :

Les hydrocarbures saturés C'est dans cette catégorie que l'on trouve les alcanes (exemple : méthane CH_4) et les cycloalcanes (exemple : cyclohexane C_6H_{12}) (Figure 6.1). Il s'agit de molécules chimiquement essentiellement inertes (utilisation comme solvant), mais dont l'importance énergétique est considérable (utilisation comme combustibles),



FIG. 6.1 – Exemples d'hydrocarbures saturés

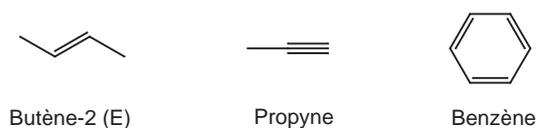


FIG. 6.2 – Exemples d'hydrocarbures insaturés

Les hydrocarbures insaturés Il s'agit de molécules caractérisées par la présence de liaisons multiples impliquant une (ou des) liaison(s) π entre atomes de carbone (Figure 6.2). Les caractéristiques énergétiques de ces liaisons multiples sont à l'origine d'un grand nombre de réactions chimiques d'intérêt à la fois synthétique et mécanistique. Les trois familles les plus importantes sont :

- les alcènes contenant une double liaison entre deux atomes de carbone (exemple : butène-2) ;
- les alcynes contenant une triple liaison entre deux atomes de carbone (exemple : propyne) ;
- les aromatiques contenant généralement plusieurs insaturations assimilables en première approximation à des doubles liaisons (exemple : benzène).

de carbone (environ 280 kJmol^{-1}) représente environ 60% de celle d'une liaison σ entre atomes de carbone (environ 450 kJmol^{-1}). Cette caractéristique favorise les réactions d'addition sur les alcènes.

Ce même type d'approche peut être mis en œuvre pour comparer les énergies des doubles liaisons selon qu'elles sont plus ou moins substituées par des radicaux hydrogénéocarbonés (exemple : comparaison des grandeurs de formation des butènes -1 et -2), ou selon la position des groupements substituants les plus encombrants autour de la double liaison (exemple : comparaison des grandeurs de formation des butènes-2 (Z) et (E)). On montre ainsi que la stabilité d'une double liaison $C = C$ augmente avec :

- l'augmentation du degré de substitution, c'est-à-dire le nombre de substituants différent d'un atome d'hydrogène portés par la double liaison ; on traduit souvent cette observation en disant que les alcènes les plus substitués sont les plus stables. Cette caractéristique détermine la régiochimie des réactions d'élimination (règle de Zaitsev ; voir paragraphes 5.1.5 et 5.2.6) ;
- la diminution de l'encombrement stérique. Cette caractéristique détermine la stéréochimie des réactions d'élimination.

L'environnement de chacun des atomes de carbone liés par une double liaison $C = C$ est trigonal (Figure 6.5).

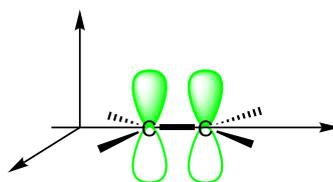
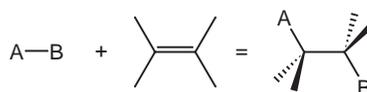


FIG. 6.5 – Environnement géométrique d'un atome de carbone engagé dans une double liaison. La liaison π de la double liaison $C = C$ résulte du recouvrement latéral entre les orbitales $2p$ des deux atomes de carbone impliqués dans la double liaison. Les environnements géométriques des deux atomes de carbone impliqués dans la double liaison sont ainsi trigonaux.

6.3 Présentation générale de la réactivité des alcènes

La réactivité des fonctions monovalentes était dominée par la polarisation de la liaison C-hétéroatome. Celle des alcènes résulte de la richesse en électrons polarisables au niveau de la double liaison $C = C$. Cette caractéristique leur confère des propriétés nucléophiles.



$$\text{Bilan liaisons: } (2 \sigma_{\text{AC/BC}}) - (1 \sigma_{\text{AB}} + 1 \pi_{\text{CC}}) = 1 \sigma - 1 \pi \quad \Delta E > 0$$

FIG. 6.6 – Bilan énergétique des réactions d'addition des alcènes.

Par ailleurs, la liaison π de la double liaison $C = C$ est plus faible qu'une liaison σ simple $C - C$ (*vide supra*) (Figure 6.6). Cette caractéristique détermine les réactions d'addition et d'oxydo-réduction des alcènes (Figure 6.7).

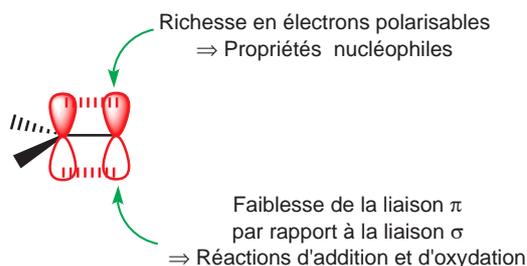


FIG. 6.7 – Présentation générale de la réactivité des alcènes.

6.4 Manifestations de la nucléophilie des alcènes

La nucléophilie des alcènes se manifeste principalement lors de réactions d'addition (Figure 6.8).

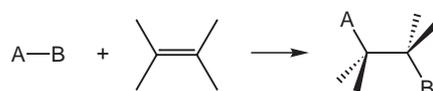


FIG. 6.8 – Bilan des réactions d'addition sur les alcènes.

Dans le cas le plus général, l'alcène et le réactif $A-B$ ne sont pas symétriques et il est pertinent de distinguer les sites d'introduction de A et de B : il se pose un problème de régiosélectivité. La réaction est régiosélective si l'un des sites d'introduction est privilégié vis-à-vis de la réaction avec A .

Du point de vue mécanistique (Figure 6.9), l'alcène réagit tout d'abord comme nucléophile avec une espèce chimique électrophile. L'intermédiaire électrophile formé subit ensuite une attaque nucléophile.

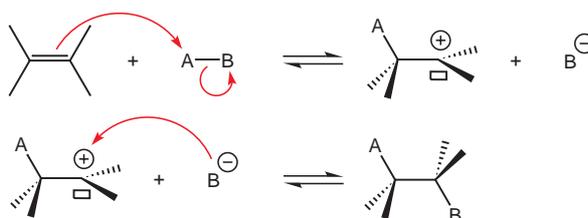


FIG. 6.9 – Mécanisme général des réactions d'addition sur les alcènes.

Remarque il arrive parfois que la seconde étape du mécanisme représenté à la Figure 6.9 fasse intervenir une espèce nucléophile n'appartenant pas au réactif AB . C'est par exemple le cas lorsqu'un bon nucléophile se trouve présent dans le milieu (des anions halogénure tels que I^- par exemple).

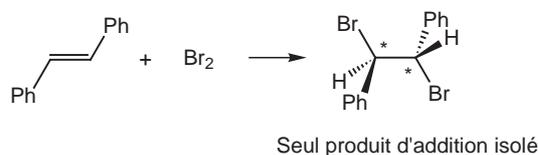
6.4.1 Addition des dihalogènes X_2 

FIG. 6.10 – Addition de dibrome sur le stilbène.



FIG. 6.11 – Bilan de la réaction d'addition d'un dihalogène X_2 sur un alcène. La transformation est totale lors que le dichlore et le dibrome sont utilisés ; en revanche, elle demeure incomplète lors de l'addition du diiode. Un atome d'halogène s'additionne sur chacun des deux atomes de carbone porteurs de la double liaison ; il n'y a donc pas de problème de régiosélectivité lors de cette réaction. En revanche, l'addition de dihalogène peut provoquer l'apparition de deux centres asymétriques ; la stéréosélectivité de l'addition doit être examinée.

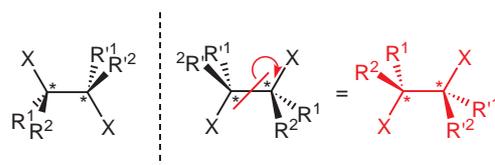


FIG. 6.12 – Relation stéréochimique existant entre les produits issus de l'addition d'un dihalogène X_2 sur un alcène. L'expérience montre que l'addition du dihalogène s'effectue en anti, c'est-à-dire que les deux atomes d'halogène rentrent de part et d'autre du plan de la double liaison ; il s'agit d'une trans-addition. Les deux produits de réaction sont énantiomères lorsque R^1 et R^2 , et R'^1 et R'^2 sont distincts deux à deux. Lorsqu'aucun des radicaux R^1 , R^2 , R'^1 et R'^2 ne contient de centre asymétrique, l'expérience montre que ces produits sont obtenus en quantités identiques ; le mélange obtenu est racémique.

Le mécanisme d'addition des dihalogènes sur les doubles liaisons comprend deux étapes (Figures 6.13 et 6.15).

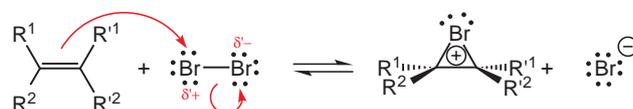


FIG. 6.13 – Première étape du mécanisme : Formation de l'ion intermédiaire bromonium. Lors de cette étape, les électrons de la double liaison induisent la polarisation de la liaison simple du dihalogène, déterminant ainsi l'attaque nucléophile de l'alcène sur le site électrophile instantanément formé. L'espèce créée n'est pas le carbocation représenté dans le mécanisme générique (voir l'introduction du paragraphe 6.4). Il se forme un intermédiaire ponté appelé bromonium. C'est cette structure pontée qui détermine la stéréosélectivité anti de la réaction d'addition des halogènes sur les alcènes.

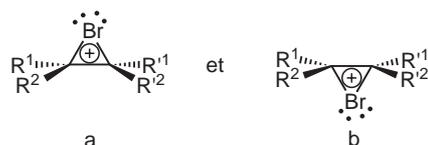


FIG. 6.14 – Selon la face moléculaire attaquée, deux ions bromonium, notés ici *a* et *b*, peuvent être obtenus à la suite de l'addition représentée à la Figure 6.13. Lorsqu'aucun des radicaux R^1 , R^2 , R'^1 et R'^2 ne contient de centre asymétrique, la molécule d'alcène initiale admet un plan de symétrie; les deux ions bromonium *a* et *b* sont alors obtenus en quantités identiques (équiprobabilité d'attaque de part et d'autre du plan de la double liaison).

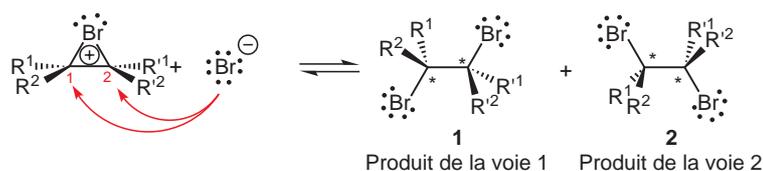


FIG. 6.15 – Seconde étape du mécanisme : Réaction de l'ion bromure sur l'ion intermédiaire bromonium. L'attaque de l'ion bromure peut s'effectuer sur les deux sites 1 et 2. Les proportions relatives p_1 et p_2 des deux produits formés **1** et **2** dépendent de facteurs énergétiques tels que l'encombrement stérique, . . . (on retrouve ici la situation rencontrée lors de l'ouverture des époxydes en milieu basique; *vide infra*). Les quatre combinaisons 1a, 2a, 1b, et 2b résultant de l'attaque de l'ion bromure sur les sites 1 et 2 des deux ions pontés *a* et *b* ne débouchent cependant que sur la formation des deux seuls produits **1** (obtenu par les voies 1a et 2b) et **2** (obtenu par les voies 1b et 2a) en quantités identiques (Figure 6.16).

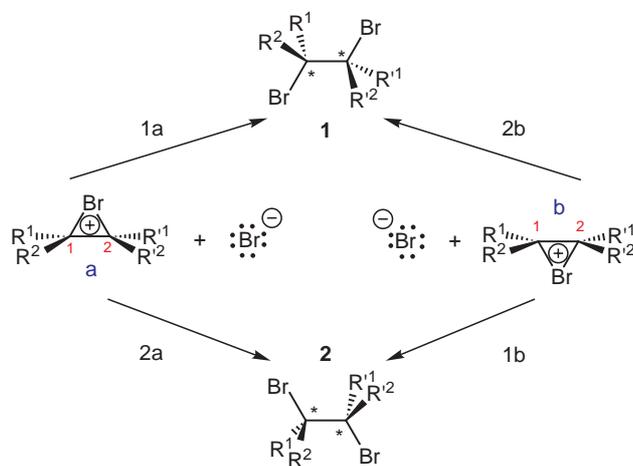


FIG. 6.16 – Nature des produits résultant des diverses attaques sur les ions bromonium pouvant se former intermédiairement. Lorsqu'aucun des radicaux R^1 , R^2 , R'^1 et R'^2 ne contient de centre asymétrique (la molécule d'alcène initiale admet un plan de symétrie), les proportions relatives p_1 et p_2 ne dépendent pas de la nature *a* ou *b* de l'intermédiaire ponté ($p_{1a} = p_{1b} = p_1$ et $p_{2a} = p_{2b} = p_2$). De sorte que comme les quantités de *a* et de *b* sont égales en de telles circonstances, on obtient des quantités identiques de chacun des deux énantiomères formés lorsque R^1 et R^2 , et R'^1 et R'^2 sont distincts deux à deux (proportions relatives de 1 et de 2 : $p_{1a} + p_{2b} = p_1 + p_2$ et $p_{1b} + p_{2a} = p_1 + p_2$).

Remarques

1. L'ion bromonium possède une structure pontée. L'atome de brome est en effet suffisamment volumineux pour qu'un recouvrement orbitalaire favorable intervienne avec l'orbitale $2p$ vacante de l'atome de carbone porteur de la charge positive, donnant ainsi une espèce pontée plus stable (Figure 6.17).

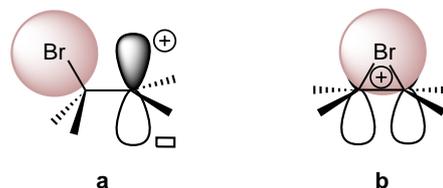


FIG. 6.17 – L'ion bromonium (b) est plus stable que le carbocation correspondant (a).

2. Lors de la seconde étape du mécanisme, la présence d'autres espèces nucléophiles peut amener à la formation d'autres adduits que le produit d'addition du dihalogène sur la double liaison. C'est en particulier le cas lorsque le dérivé éthylénique contient un site nucléophile (Figures 6.18 et 6.19).

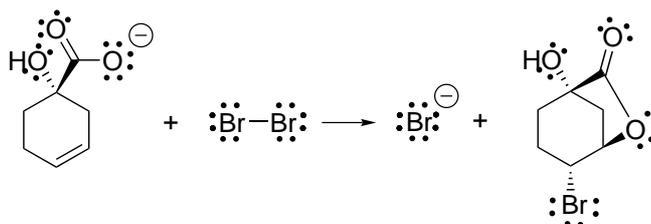


FIG. 6.18 – Exemple d'addition intramoléculaire sur un dérivé éthylénique.

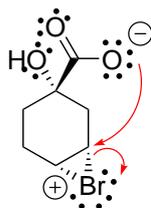


FIG. 6.19 – L'attaque nucléophile du carboxylate, intramoléculaire, s'effectue plus rapidement que l'attaque intermoléculaire par l'ion bromure lors de la seconde étape du mécanisme.

6.4.2 Addition des acides halogénés HX

Les différents acides halohydriques HX ($X = Cl, Br, I$) s'additionnent sur les alcènes pour donner des dérivés monohalogénés.

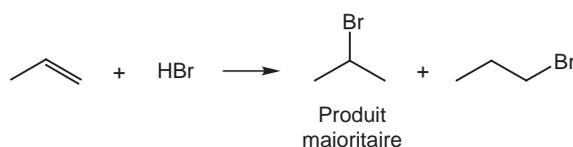


FIG. 6.20 – Addition de l'acide bromhydrique sur le propène.

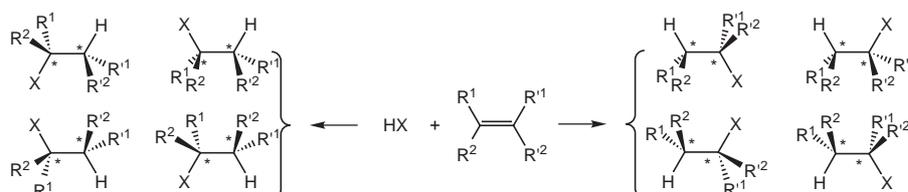


FIG. 6.21 – Bilan de l'addition d'un acide halohydrique sur un alcène.

Il s'agit désormais de l'addition d'un composé dissymétrique sur la double liaison ; il se pose dès lors un problème de régiosélectivité lié à la position d'introduction de l'atome d'hydrogène sur deux sites *a priori* non équivalents ; deux isomères de position peuvent être obtenus. Comme dans le cas de l'addition des dihalogènes, l'addition d'acide halohydrique peut provoquer l'apparition de deux centres asymétriques lorsque R^1 et R^2 , et R'^1 et R'^2 sont distincts deux à deux ; la stéréosélectivité de l'addition doit donc être examinée elle-aussi. Chaque isomère de position pouvant donner quatre stéréoisomères, on peut obtenir quatre mélanges racémiques dans des proportions relatives dépendant de la structure du dérivé éthylénique initial.

L'expérience montre que l'atome d'halogène se retrouve généralement sur l'atome de carbone le plus substitué par des radicaux hydrogénéocarbonés (règle de Markownikov). De façon plus générale, l'atome d'halogène se fixe sur l'atome de carbone donnant lieu à la formation du carbocation le plus stable. La réaction d'addition des acides halohydriques sur les doubles liaisons $C = C$ présente une préférence quant aux positions d'introduction du réactif ; cette réaction est régiosélective.

L'expérience montre aussi qu'il n'existe pas de préférence stéréochimique lors de l'addition. Les deux atomes d'hydrogène et d'halogène peuvent rentrer soit pas la même face, soit par les deux faces opposées du plan de la double liaison.

Le mécanisme s'effectue en deux étapes (Figure 6.22).

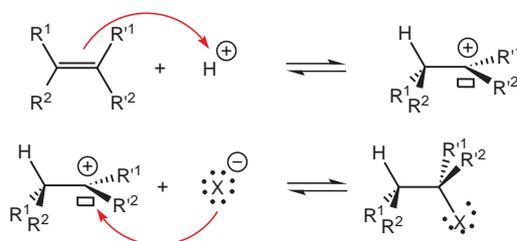


FIG. 6.22 – Première étape : l'alcène réagit avec le proton pour former un carbocation. Cette étape explique la régiosélectivité observée ainsi que l'absence de stéréosélectivité (carbocation plan) ; seconde étape : l'anion halogénure nucléophile attaque le carbocation formé lors de la première étape.

Remarque Contrairement à l'addition des dihalogènes sur la double liaison, il ne se forme pas d'ion ponté dans le cas général à l'issue de l'addition du proton sur la double liaison. L'atome d'hydrogène est trop petit pour donner lieu à un recouvrement satisfaisant avec l'orbitale $2p$ vacante de l'atome de carbone porteur de la charge positive ; l'ion ponté possède donc une énergie trop grande pour être atteint (Figure 6.23).

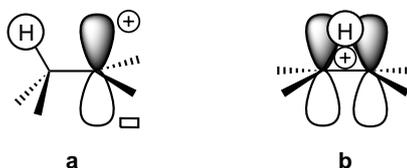


FIG. 6.23 – Le carbocation (a) est plus stable que l'ion ponté correspondant (b).

6.4.3 Addition de l'eau en milieu acide

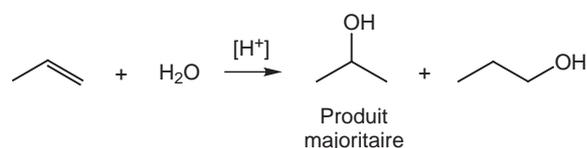


FIG. 6.24 – Addition de l'eau sur le propène.

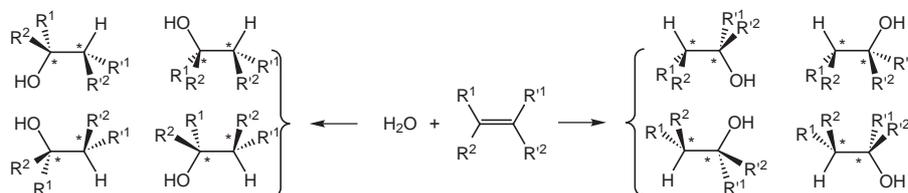


FIG. 6.25 – Au bilan, l'addition d'eau sur les alcènes donne accès à des alcools.

Tout comme avec les acides halohydriques, la régiosélectivité obéit à la règle de Markovnikov.

Le mécanisme est essentiellement identique à celui mis en œuvre lors de l'addition des acides halohydriques ce qui explique la similarité des deux additions ; les mêmes éléments de discussion s'appliquent ici. La seule différence provient de la catalyse acide rendue nécessaire par la faible acidité intrinsèque de l'eau (Figure 6.26).

L'action catalytique du proton se manifeste à la fois :

- parce que le proton n'est pas consommé lors de la transformation du système,
- parce que le proton accélère la vitesse de production d'alcool.

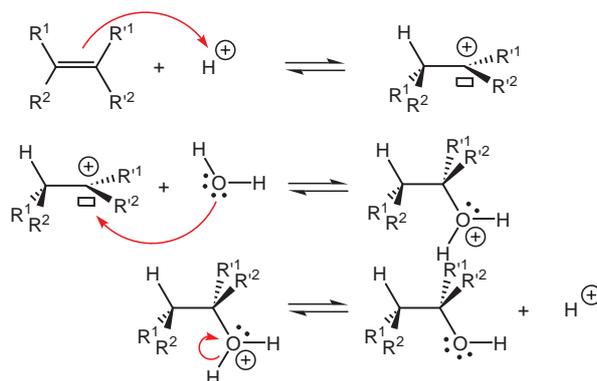


FIG. 6.26 – Mécanisme de l'addition d'un acide halohydrique sur un alcène. Première étape : l'alcène réagit avec le proton catalyseur ajouté au milieu (addition d'acide sulfurique par exemple) pour former un carbocation ; Deuxième étape : l'eau, nucléophile, attaque le carbocation formé lors de la première étape ; Troisième étape : L'adduit obtenu régénère le proton catalyseur par déprotonation.

6.4.4 Hydrogénation catalytique des alcènes

Dans les exemples précédents, le nuage électronique de la double liaison interagit avec un ion ou une espèce moléculaire électrophile. Il existe des situations où ce nuage interagit avec un objet macroscopique tel que la surface d'un métal par exemple. Dans les cas favorables (structure et propriétés électroniques du métal), cette interaction s'accompagne d'une altération du comportement favorisant la réalisation de certaines réactions. On s'intéresse ici à l'hydrogénation catalytique des alcènes.

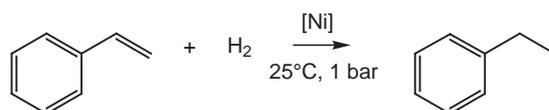


FIG. 6.27 – Hydrogénation catalytique du styrène.

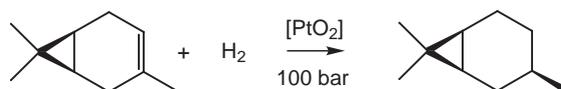


FIG. 6.28 – Induction asymétrique lors de l'hydrogénation catalytique d'une espèce chirale énantiomériquement pure.

Dans les conditions opératoires, les réactions d'addition de dihydrogène sur les alcènes sont thermodynamiquement favorisées. La réalisation des transformations correspondantes nécessite cependant l'emploi d'un catalyseur, le plus souvent métallique (exemples : nickel, platine ou palladium). Ces catalyseurs sont préparés de façon à ce qu'ils possèdent une grande surface par unité de masse. Par exemple, le nickel de Raney est préparé par attaque basique d'un alliage de nickel et d'aluminium. Dans ces conditions, l'aluminium est transformé en aluminates, solubles, et le nickel, inerte, demeure sous forme divisée.

La vitesse d'addition du dihydrogène sur les alcènes diminue lorsque le degré de substitution de la double liaison augmente. Cette réaction est très sensible à l'encombrement stérique.

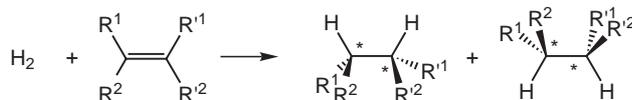


FIG. 6.29 – Bilan de la réaction d'addition de dihydrogène sur un alcène. Un atome d'hydrogène s'additionne sur chacun des deux atomes de carbone porteurs de la double liaison ; il n'y a donc pas de problème de régiosélectivité. En revanche, l'addition de dihydrogène peut provoquer l'apparition de deux centres asymétriques ; la stéréosélectivité de l'addition doit être examinée. L'expérience montre que l'addition du dihydrogène est stéréosélective. Elle s'effectue en syn, c'est-à-dire que les deux atomes d'hydrogène rentrent par la même face de la double liaison ; il s'agit d'une cis-addition. Les deux produits de réaction sont énantiomères lorsque R^1 et R^2 , et R'^1 et R'^2 sont distincts deux à deux. Lorsqu'aucun des radicaux R_1 , R_2 , R'_1 et R'_2 ne contient de centre asymétrique, l'expérience montre que ces produits sont obtenus en quantités identiques ; le mélange obtenu est racémique. Dans le cas contraire, il est possible de réaliser des inductions asymétriques ; c'est le cas du second exemple proposé à la figure 6.28.

Du point de vue mécanistique, la chimisorption des réactifs sur la surface métallique joue un rôle fondamental car elle amoindrit les liaisons chimiques et déforme les molécules, les rendant ainsi plus réactives (Figures 6.30 et 6.31). Elle est suivie des réactions d'addition (Figure 6.32).

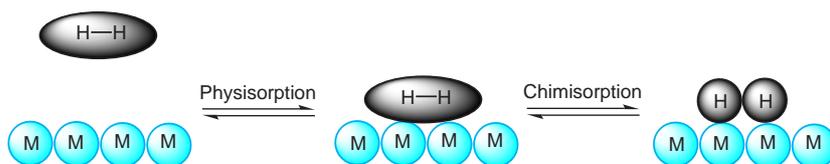


FIG. 6.30 – Physis- et chimisorption des réactifs sur la surface métallique : l'hydrogène.

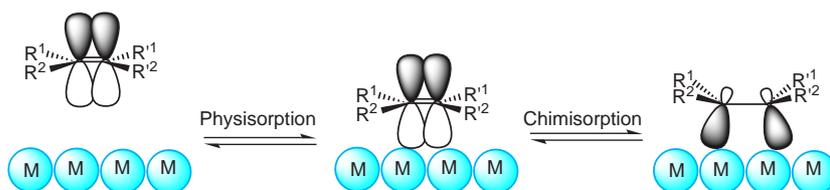


FIG. 6.31 – Physis- et chimisorption des réactifs sur la surface métallique : l'alcène.

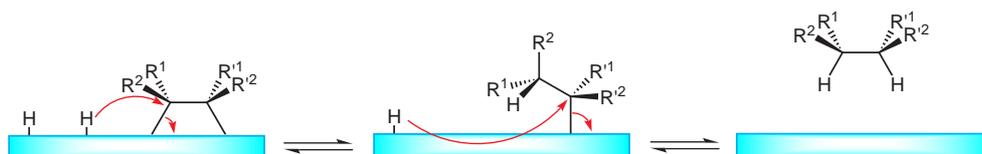


FIG. 6.32 – Réactions d'addition. Le détail du mécanisme de réorganisation des liaisons sur la surface métallique demeure mal connu. La restriction des phénomènes à deux dimensions semble à l'origine de la stéréosélectivité syn observée lors de l'addition des deux atomes d'hydrogène.

6.5 Réactions d'oxydation des alcènes

Le nuage électronique π des alcènes est sensible à l'action de nombreux agents oxydants. Les mécanismes de ces réactions sont mal connus et ne seront pas abordés. Comme dans le paragraphe précédent, ils semblent faire intervenir le caractère nucléophile des alcènes comme le suggère la réactivité plus grande des alcènes les plus substitués.

6.5.1 Réaction d'époxydation des alcènes

Les époxydes sont des éther-oxydes cycliques dont la forte réactivité liée à la tension du cycle à trois centres en fait d'importants intermédiaires de synthèse. Leur hydrolyse fournit des diols-1,2 (voir annexe E).

Les réactifs classiquement utilisés pour réaliser l'époxydation des alcènes sont des peracides carboxyliques notés par la suite RCO_3H (Figure 6.33).

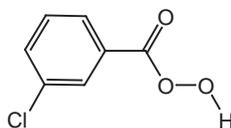


FIG. 6.33 – Un exemple de peracide carboxylique : l'acide métachloroperbenzoïque, noté *MCPBA* ou *mCPBA*.



FIG. 6.34 – Oxydation du cyclohexène par un peracide carboxylique.



FIG. 6.35 – Bilan de la réaction d'oxydation d'un alcène par un peracide carboxylique.

Il s'agit d'une réaction d'oxydo-réduction (Figure 6.36).

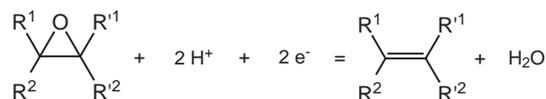
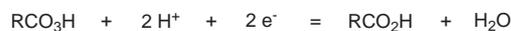


FIG. 6.36 – Couples oxydo-réducteurs mis en jeu lors de l'oxydation d'un alcène par un peracide carboxylique.

L'expérience montre que la stéréochimie de la double liaison est conservée lors de l'oxydation ; la réaction d'époxydation est une réaction stéréosélective (Figure 6.37).

On observe aussi qu'en défaut d'agent oxydant, l'époxydation s'effectue préférentiellement sur la double liaison la plus substituée (Figure 6.38).

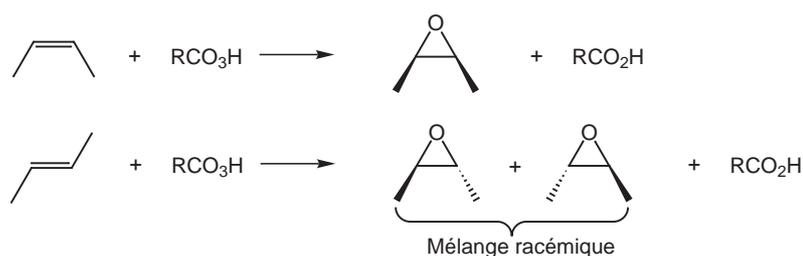


FIG. 6.37 – Addition d'un peracide carboxylique sur les (Z) et (E)-2-butènes.

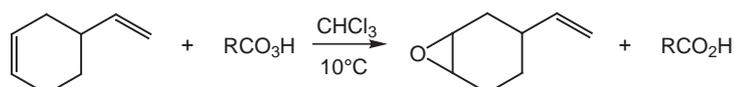


FIG. 6.38 – La double liaison disubstituée réagit plus rapidement que la liaison monosubstituée ; en présence d'un équivalent de peracide carboxylique, c'est elle qui mène à la formation de l'époxyde.

6.5.2 Réaction d'ozonolyse des alcènes

Il s'agit d'une méthode de coupure de la double liaison qui a été employée pour localiser les doubles liaisons dans les squelettes moléculaires. D'un point de vue synthétique, elle est surtout utilisée pour réaliser la synthèse de dérivés carbonylés.

L'ozone O_3 est produit à partir de dioxygène par action d'un arc électrique ou de lumière ultraviolette. L'ozone est un oxydant puissant.

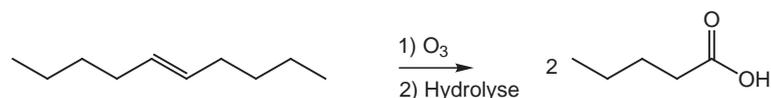


FIG. 6.39 – Ozonolyse du (E)-5-décène.

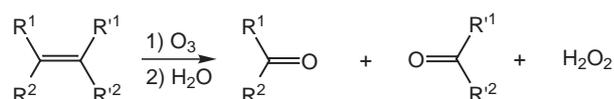


FIG. 6.40 – Bilan de la coupure de la double liaison d'un alcène par l'ozone après hydrolyse.

On obtient ainsi des dérivés carbonylés, aldéhydes ou cétones selon la nature des groupes substituant la double liaison. En absence de réducteur (métal réducteur tel que le zinc, ou thioéther tel que Me_2S), le peroxyde d'hydrogène formé oxyde les aldéhydes qui subissent une oxydation supplémentaire les transformant en acides carboxyliques. En revanche, les cétones ne s'oxydent pas davantage (Figure 6.41).

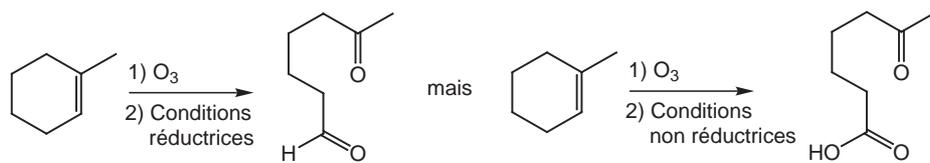


FIG. 6.41 – Illustration de l'importance des conditions d'hydrolyse quant à la nature du produit résultant de l'ozonolyse d'un alcène.

Chapitre 7

Les fonctions divalentes

7.1 Définitions

Les aldéhydes et cétones sont des espèces chimiques organiques qui contiennent une double liaison $C = O$ (groupe carbonyle) substituée par deux radicaux, atome d'hydrogène ou radical hydrogénocarboné. Du fait de leur différence de réactivité, on distingue plus spécifiquement les aldéhydes dans lesquels l'atome de carbone porte un radical hydrogénocarboné et un atome d'hydrogène, et les cétones dans lesquels les deux radicaux portés par l'atome de carbone sont hydrogénocarbonés (Figure 7.1).



FIG. 7.1 – Structures génériques des cétones et d'aldéhydes.

Il s'agit de fonctions abondamment représentées dans la nature (Figure 7.2).

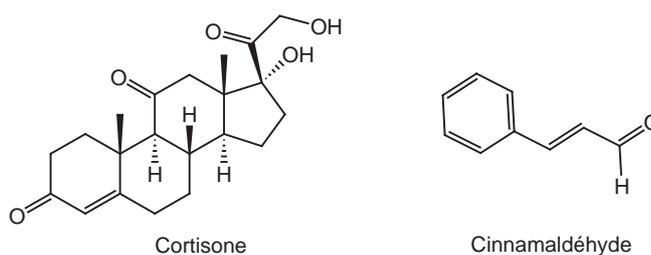


FIG. 7.2 – Exemples de dérivés carbonylés naturels.

7.2 Propriétés physiques

Tout comme dans les alcènes, l'environnement de l'atome de carbone de la fonction carbonyle est dans un environnement trigonal (Figure 7.3).

Tout comme dans les fonctions monovalentes, la liaison $C = O$ est polarisée, en particulier le nuage π fortement polarisable. Les dérivés carbonylés sont des molécules organiques polaires (utilisation comme solvant. Exemple : acétone Me_2CO).



FIG. 7.3 – Géométrie de la liaison carbonyle.

À part le méthanal (CH_2O) qui est gazeux, les premiers termes sont liquides à température et pression ambiantes.

Les dérivés carbonylés ne donnent pas de liaison hydrogène dans les corps purs. En revanche, ils peuvent jouer le rôle d'accepteur de liaison hydrogène.

7.3 Présentation générale de la réactivité des dérivés carbonylés

La réactivité des fonctions monovalentes est gouvernée par la polarisation de la liaison simple carbone-hétéroatome. Celle des alcènes est liée à l'insaturation de la double liaison. Les aldéhydes et cétones combinent ces deux caractéristiques et leur réactivité possède ainsi des caractéristiques communes avec celles des fonctions monovalentes et des alcènes.

Tout comme les alcènes, la réactivité du groupe carbonyle est dominée par les réactions d'additions. Toutefois, à la différence des alcènes, la polarisation de la double liaison la rend désormais sensible aux attaques nucléophiles; la régiosélectivité des réactions d'addition n'est plus gouvernée par les environnements comme dans les alcènes mais uniquement par la dissymétrie C/O. Du fait du caractère inductif donneur et de l'encombrement stérique des groupements alkyle, les cétones sont moins réactives que les aldéhydes vis-à-vis des attaques nucléophiles.

Tout comme avec les fonctions monovalentes, l'existence de doublets non liants sur l'atome d'oxygène du groupe carbonyle confère aux dérivés carbonylés des propriétés basiques impliquées dans de multiples mécanismes.

Enfin, les dérivés carbonylés qui possèdent au moins un atome d'hydrogène sur l'atome de carbone situé en position α du groupe carbonyle (H et CO sont alors portés par le même atome de carbone d'où la dénomination α) possèdent aussi un caractère acide.

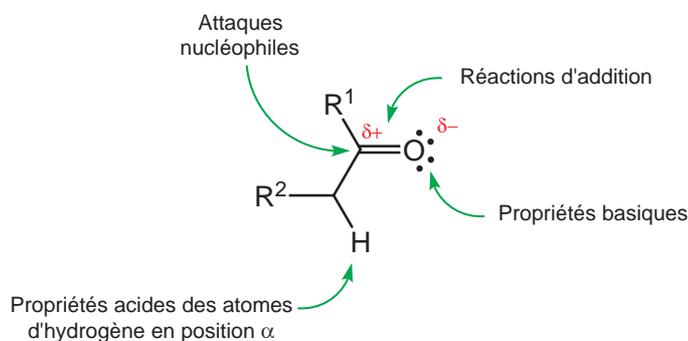


FIG. 7.4 – Présentation générale de la réactivité des dérivés carbonylés.

7.4 Additions nucléophiles sur les dérivés carbonyles

7.4.1 Synthèse des cyanhydrines

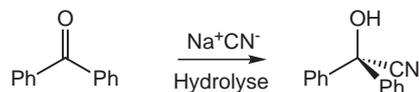


FIG. 7.5 – Synthèse de la cyanhydrine de la benzophénone.

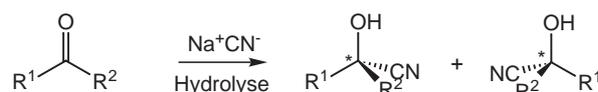


FIG. 7.6 – Synthèse des cyanhydrines à partir des dérivés carbonyles.

La formation d'une cyanhydrine peut créer un centre asymétrique. En absence de centre asymétrique préexistant sur les radicaux R^1 ou R^2 , le dérivé carbonyle initial présente un plan de symétrie et on obtient un mélange racémique de cyanhydrines énantiomères lorsque R^1 et R^2 sont distincts.

Il est facile de retransformer une cyanhydrine en dérivé carbonyle en se plaçant dans des conditions basiques.

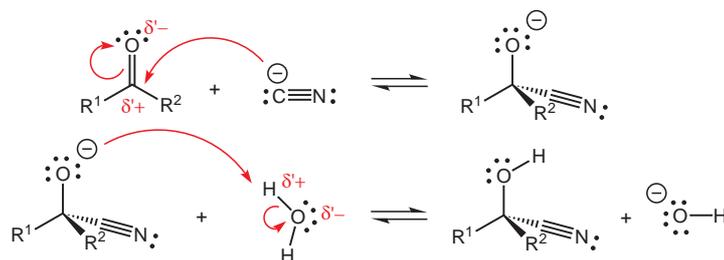


FIG. 7.7 – Mécanisme de formation des cyanhydrines. Première étape : attaque nucléophile de l'anion cyanure sur le site électrophile du groupe carbonyle. Cette première étape met en évidence la différence de comportement des doubles liaisons $C = C$ et $C = O$. Alors que les alcènes réalisaient l'attaque nucléophile dans la première étape des additions, les dérivés carbonyles subissent une attaque nucléophile ; Seconde étape : réaction acido-basique avec l'eau. La régénération des dérivés carbonyles à partir des cyanhydrines s'effectue par un mécanisme inversant les deux étapes précédentes.

Remarque La synthèse d'une cyanhydrine permet d'ajouter un atome de carbone à une chaîne hydrogénécarbonée. Cette synthèse a été abondamment employée en série ose pour réaliser la synthèse d'homologues supérieurs en transformant le groupe nitrile CN en aldéhyde (Figure 7.8).

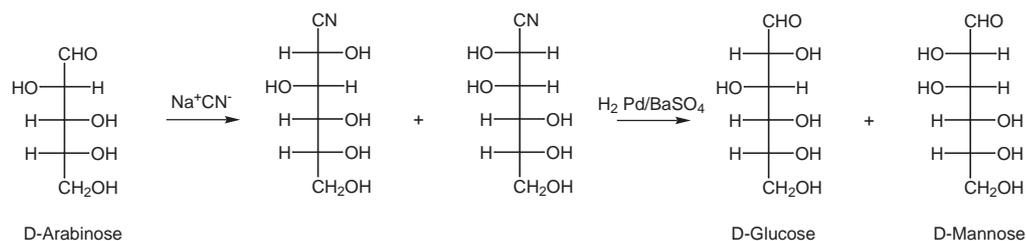


FIG. 7.8 – Homologation en série oses.

7.4.2 Addition nucléophile des dérivés organométalliques

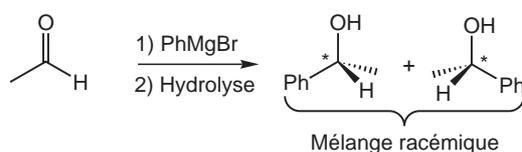


FIG. 7.9 – Réaction du bromure de phénylmagnésium sur l'éthanal.

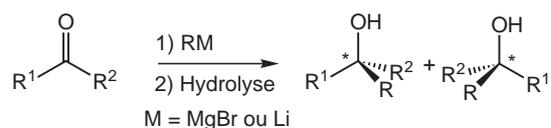


FIG. 7.10 – Bilan de la réaction d'addition des organo-métalliques sur les dérivés carbonyles.

Les organomagnésiens (ou réactifs de Grignard) et les organolithiens possèdent des propriétés voisines. Les organolithiens ont cependant tendance à manifester plus souvent leurs propriétés basiques que les organomagnésiens (dualité nucléophilie/basicité). Dans le cas de la réactivité sur les dérivés carbonyles, cette basicité peut parfois être à l'origine de réactions parasites du fait de la labilité des protons en α (voir paragraphe 7.5).

L'addition d'un organométallique sur un dérivé carbonyle peut créer un centre asymétrique lorsque R^1 et R^2 sont distincts. En absence de centre asymétrique préexistant sur les radicaux R^1 ou R^2 , le dérivé carbonyle initial présente un plan de symétrie et on obtient un mélange racémique d'alcools énantiomères.

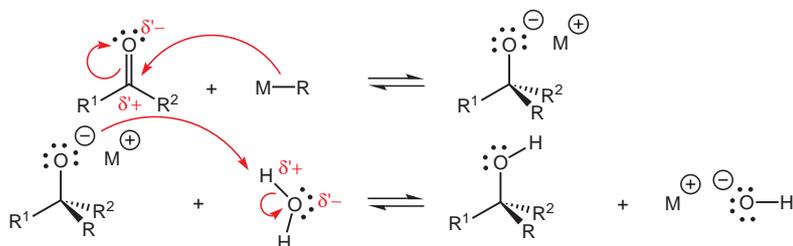


FIG. 7.11 – Mécanisme de la réaction d'addition des organo-magnésiens sur les dérivés carbonyles. Première étape : attaque nucléophile de l'organométallique sur le site électrophile du groupe carbonyle ; Seconde étape : réaction acido-basique avec l'eau.



FIG. 7.12 – Les sels formés au cours de l'hydrolyse dépendent de la nature du métal et des conditions opératoires. Dans le cas des sels de magnésium, on admet qu'il se forme ultimement un mélange d'hydroxyde de magnésium et d'halogénure de magnésium. Dans le cas des dérivés lithiens, il se forme de l'hydroxyde de lithium (LiOH).

7.4.3 Réduction des dérivés carbonylés par les hydrures mixtes

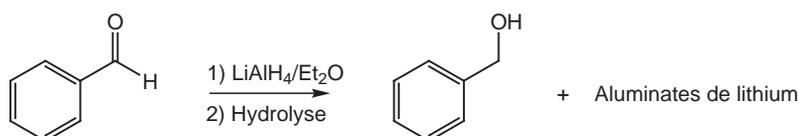


FIG. 7.13 – Réduction du benzaldéhyde par le tétrahydroaluminure de lithium.



FIG. 7.14 – Réduction de la cyclohexanone par le tétraborohydrure de sodium.

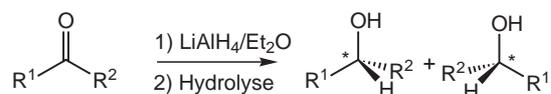


FIG. 7.15 – Bilan de la réduction des dérivés carbonylés par les hydrures mixtes. L'action des hydrures mixtes tel que le tétrahydroaluminure de lithium ou le tétraborohydrure de sodium sur les dérivés carbonylés fournit des alcools après hydrolyse.

La réduction d'un dérivé carbonylé peut créer un centre asymétrique lorsque R^1 et R^2 sont distincts. En absence de centre asymétrique préexistant sur les radicaux R^1 ou R^2 , le dérivé carbonylé initial présente un plan de symétrie et on obtient un mélange racémique d'alcools énantiomères.

Remarque L'ion hydrure H^- (tel qu'on le trouve dans l'hydrure de sodium NaH par exemple) présente un caractère uniquement basique et déprotone les dérivés carbonylés possédant un atome d'hydrogène labile en position α . C'est le caractère mixte des hydrures mixtes qui détermine leur caractère nucléophile.

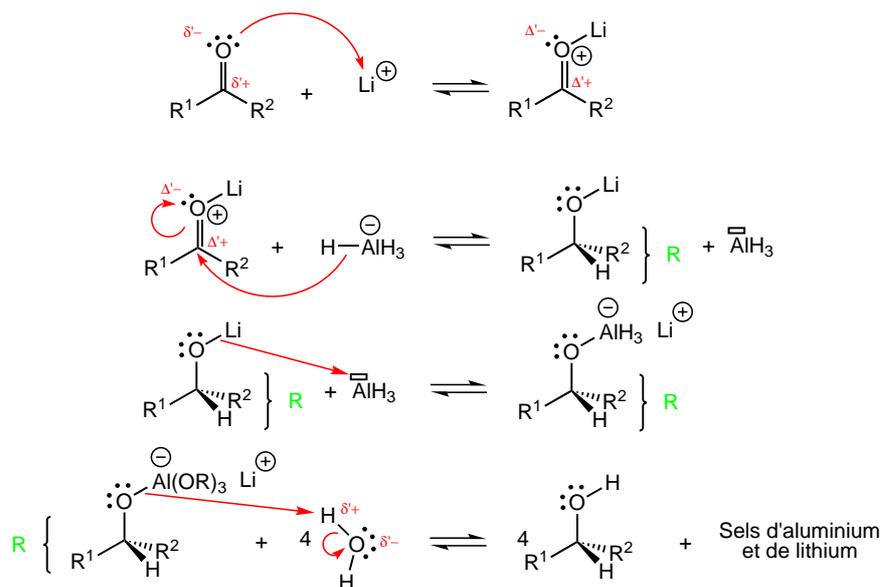


FIG. 7.16 – Mécanisme de réduction des dérivés carbonyles par les hydrides mixtes. Première étape : réaction acide-base généralisée au sens de Lewis sur le site basique du groupe carbonyle. Cette réaction détermine une forte activation du caractère électrophile de l'atome de carbone du groupe carbonyle, ce qui favorise la deuxième étape. Deuxième et troisième étapes : attaque nucléophile de l'ion hydride mixte sur le groupe carbonyle activé. L'aluminat formé $(\text{RO})\text{AlH}_3^-$ contient encore trois atomes d'hydrogène liés à l'atome d'aluminium qui peuvent à leur tour réduire le groupe carbonyle selon la séquence deuxième/troisième étape ; une mole de LiAlH_4 peut ainsi réduire quatre moles de dérivé carbonyle. De sorte que l'on obtient finalement l'espèce $(\text{RO})_4\text{Al}^- \text{Li}^+$. Ultime étape : hydrolyse de l'aluminat $(\text{RO})_4\text{Al}^- \text{Li}^+$.

7.4.4 Synthèse des hydrates et des acétals

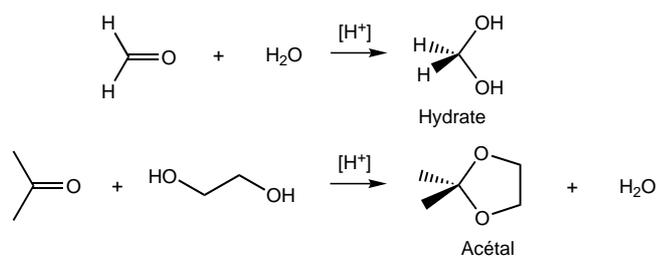


FIG. 7.17 – Hydratation du formaldéhyde et acétalisation de la propanone par l'éthane-1,2-diol.

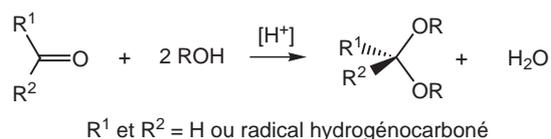


FIG. 7.18 – Bilan de la synthèse des hydrates et des acétals.

La réaction de synthèse des hydrates et des acétals est catalysée par le proton.

Lors de la synthèse des acétals, on observe la formation d'hémiacétal intermédiaire (Figure 7.19).

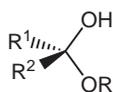


FIG. 7.19 – Structure des hémiacétals.

Remarques

1. Les constantes d'équilibre de formation d'hydrate et d'acétal sont généralement faibles (Figure 7.20).

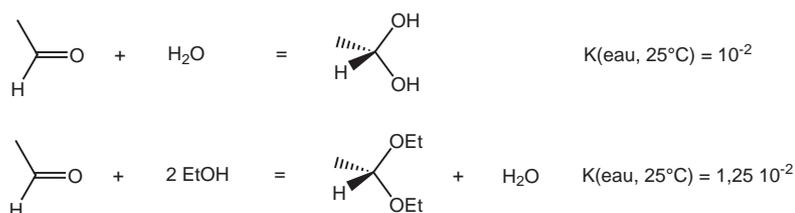


FIG. 7.20 – Exemples de constantes thermodynamiques associées à des réactions d'hydratation ou d'acétalisation.

- Pour obtenir un rendement satisfaisant de formation d'acétal, il est préférable :
- d'utiliser un acide "sec" tel que *HCl* gazeux, ou l'acide para-toluènesulfonique (Figure 7.21),

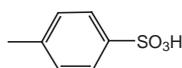
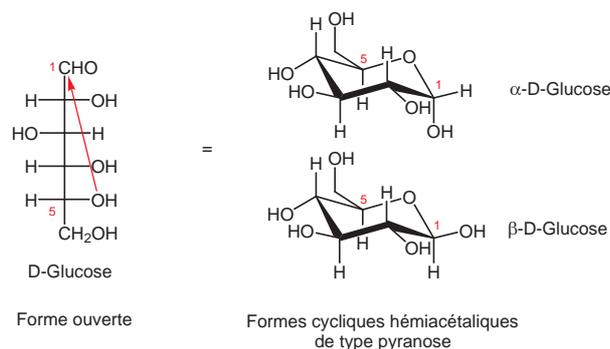


FIG. 7.21 – L'acide para-toluène sulfonique.

- d'éliminer l'eau formée afin de déplacer les équilibres vers la formation de l'acétal.
2. Il en va de même pour former des hémiacétals. Une exception notable est l'hémiacétalisation des oses, favorisée par son caractère intramoléculaire (Figure 7.22).

FIG. 7.22 – Hémiacétalisation du glucose. Dans les conditions d'équilibre en solution aqueuse, on observe environ 40% d' α -D-glucose, 60% de β -D-glucose et moins de 0,01% de forme ouverte.

3. Les acétals sont de bons groupements protecteurs des dérivés carbonyles en milieu neutre ou en milieu basique (Figure 7.23).

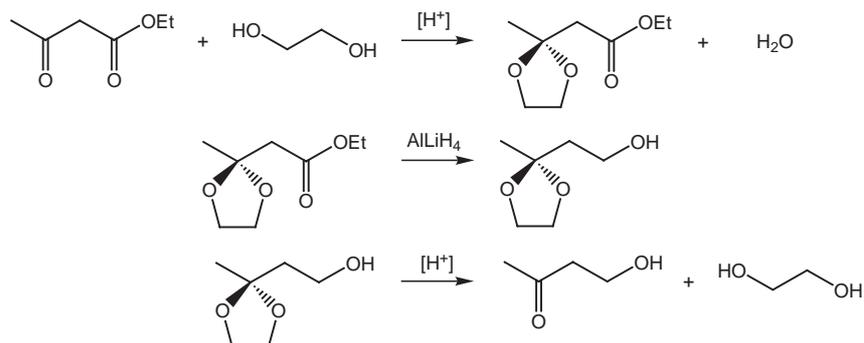


FIG. 7.23 – Exemple de séquence impliquant l'utilisation d'un acétal comme groupe protecteur : facile à mettre en place et à retirer, et chimiquement inerte vis-à-vis de nombreux réactifs (bases, oxydants, organométalliques,...) qui réagissent sur les dérivés carbonyles..

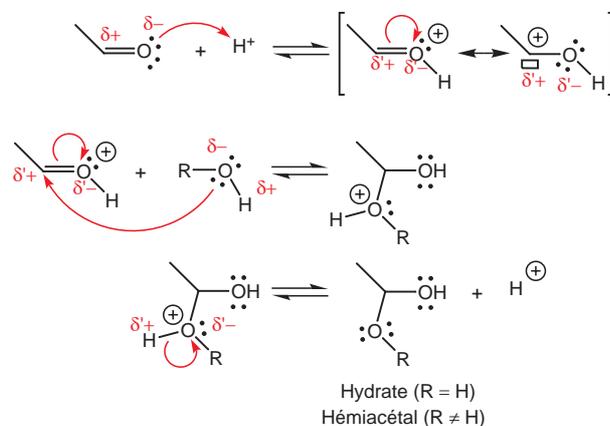


FIG. 7.24 – Mécanisme de formation des hydrates et hémiacétals. Première étape : activation du caractère électrophile du dérivé carbonyle par protonation de l'atome d'oxygène. Deuxième étape : attaque nucléophile de l'alcool sur le dérivé carbonyle protoné. Troisième étape : déprotonation de l'hémiacétal.

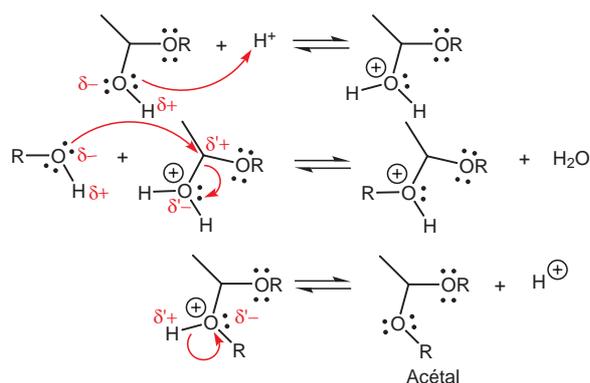


FIG. 7.25 – Mécanisme de formation de l'acétal. Première étape : protonation de l'hémiacétal. Deuxième étape : substitution nucléophile de l'alcool sur l'hémiacétal protoné (mécanisme S_N2 le plus souvent ; il existe cependant des situations où cette étape obéit à un mécanisme S_N1). Troisième étape : déprotonation de l'acétal.

7.4.5 Synthèse des imines

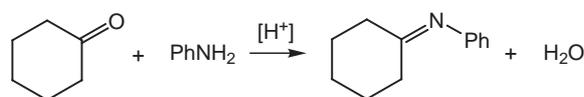


FIG. 7.26 – Formation d'imine par réaction entre la cyclohexanone et l'aniline.

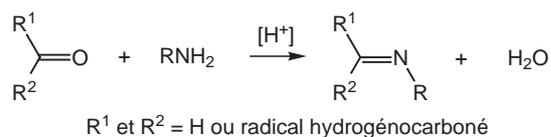


FIG. 7.27 – La synthèse des imines implique une réaction entre une amine primaire et un dérivé carbonyle.

La synthèse est catalysée par le proton. L'optimum de la catalyse acide se produit aux pH neutres (maximiser la concentration en protons tout en évitant une trop forte protonation de l'amine).

Les imines présentent une isomérisation Z/E.

Les imines jouent un rôle biologique important (métabolisme des acides aminés, mécanismes de la vision).

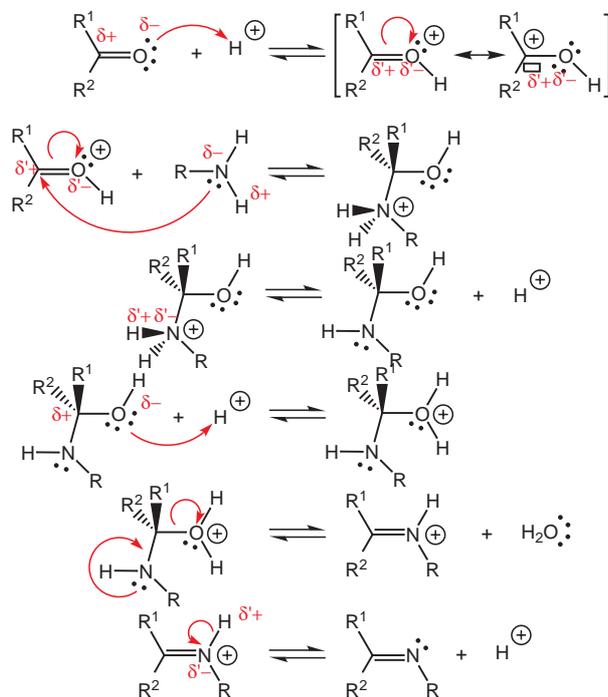


FIG. 7.28 – Mécanisme de formation des imines. Première étape : activation du caractère électrophile du dérivé carbonyle par protonation de l'atome d'oxygène. Deuxième étape : attaque nucléophile de l'amine sur le dérivé carbonyle protoné. Troisième étape : déprotonation. Quatrième étape : protonation de l'atome d'oxygène. Cinquième étape : élimination intramoléculaire d'eau. Sixième étape : déprotonation de l'imine.

Le mécanisme de synthèse des imines est très voisin de celui de la synthèse des acétals avec lequel il partage l'essentiel des étapes. L'étape au cours de laquelle se manifeste la différence de réactivité entre les amines et les alcools est la cinquième étape : une élimination intramoléculaire est préférée dans le cas des amines, alors que c'est une substitution nucléophile qui se produit avec les alcools.

7.5 Réactions dues à la mobilité de protons portés par un atome de carbone en α du groupe carbonyle

7.5.1 Formation des énols et énolates

La mobilité des protons en α du groupe carbonyle est à l'origine de la tautomérie céto-énolique dont le bilan correspond à une migration 1,3 du proton avec basculement de la double liaison.¹

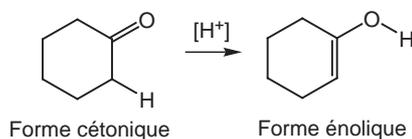


FIG. 7.29 – Tautomérie céto-énolique de la cyclohexanone. Dans le cas présent, très peu d'énol est formé (*vide infra*).

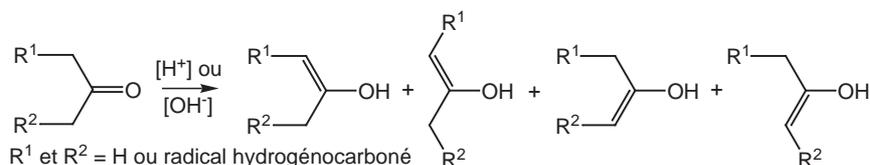


FIG. 7.30 – Tautoméries céto-énoliques des dérivés carbonylés possédant des atomes d'hydrogène en position α du groupe carbonyle.

Dans le cas le plus général, quatre isomères peuvent être formés au cours de l'énolisation. Leurs proportions relatives dépendent des conditions opératoires utilisées lors de la synthèse. A l'équilibre thermodynamique, les proportions dépendent des stabilités relatives des différents énols qu'il est possible de former. Les règles gouvernant leurs stabilités sont les mêmes que celles qui s'appliquent aux alcènes.

Remarque Les constantes d'équilibre de réaction d'énolisation dépendent fortement de la structure des molécules concernées et impliquent différents facteurs de stabilisation de la forme énolique tels que la formation de liaisons hydrogène, ou l'aromaticité (Figure 7.31).

¹On appelle positions α , β et γ les positions situées respectivement à une, deux et trois liaisons σ d'un groupe fonctionnel.

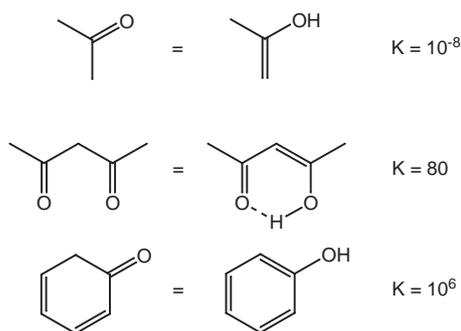


FIG. 7.31 – Tautoméries céto-énoliques de la propanone, de la pentane-2,4-dione et du phénol.

L'énolisation peut être catalysée par les acides et les bases (Figures 7.32 et 7.33).

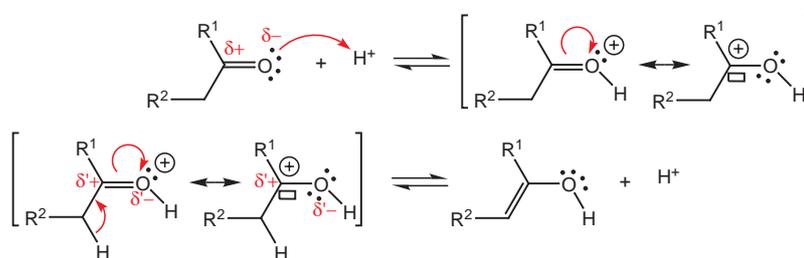


FIG. 7.32 – Mécanisme d'énolisation en catalyse acide. Première étape : protonation du dérivé carbonyle. Seconde étape : élimination d'un proton.

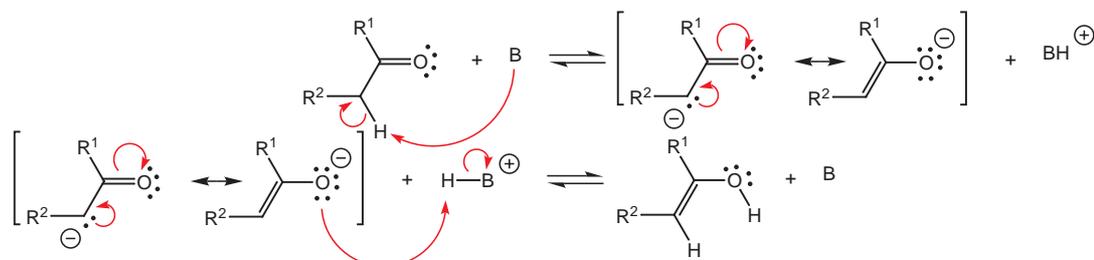


FIG. 7.33 – Mécanisme d'énolisation en catalyse basique (la base est notée B ; OH^- par exemple). Première étape : déprotonation du dérivé carbonyle. Il est possible d'écrire deux structures limites représentatives pour le dérivé carbonyle déprotonné. Cette caractéristique explique la labilité des protons situés en α du groupe carbonyle. Ainsi, alors qu'il faut des organolithiens pour réaliser la déprotonation de la liaison $\text{C}-\text{H}$ dans les hydrocarbures, il est possible d'utiliser des bases moins fortes telles que des alcoolates, voire l'ion hydroxyle pour réaliser la déprotonation des dérivés carbonyles. Seconde étape : protonation de l'anion.

7.5.2 Alkylation des énolates

Les énolates formés par déprotonation des dérivés carbonyles peuvent réagir en tant que nucléophiles, en particulier par substitution nucléophile sur des dérivés halogénés (voir paragraphe 5.1.4).

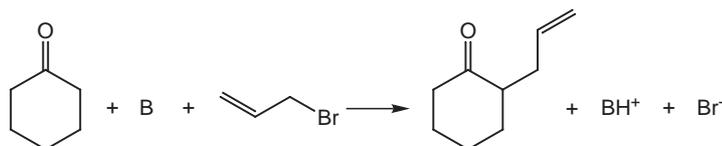


FIG. 7.34 – Alkylation de la cyclohexanone par le bromure d'allyle.

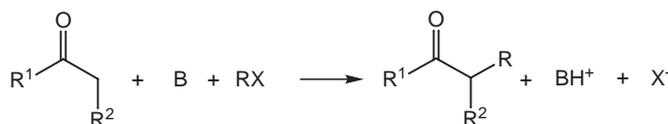


FIG. 7.35 – Bilan de l'alkylation d'un dérivé carbonylé par un dérivé halogéné.

Remarque Dans le cas général, on peut avoir des protons en α de part et d'autre du groupe carbonyle. Par ailleurs, l'anion énolate est ambident ; il peut réagir en tant que nucléophile à la fois par l'atome de carbone α ou par l'atome d'oxygène puisque la charge est partiellement portée par les deux sites (voir structures limites). Le contrôle de la régiosélectivité peut néanmoins être réalisé par un choix approprié des conditions opératoires (Figure 7.36).

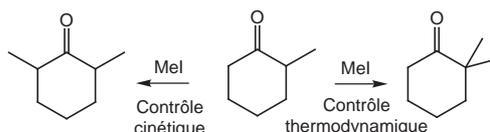


FIG. 7.36 – Effets d'orientation lors de l'alkylation de la 2-méthylcyclohexanone par l'iodure de méthyle.

En contrôle cinétique, on obtient l'énolate qui se forme le plus vite (on n'attend pas que l'équilibre soit atteint pour arrêter le déroulement de l'évolution du système). La déprotonation puis l'alkylation s'effectuent sur le site le moins encombré, plus facile d'accès. En contrôle thermodynamique, on attend que l'équilibre soit atteint et on obtient ainsi l'énolate le plus stable, c'est-à-dire celui dont l'une des deux structures limites possède la double liaison $C = C$ la plus substituée ; l'alkylation s'effectue ainsi sur le site le plus substitué.

7.5.3 Additions nucléophiles des énols et énolates sur les dérivés carbonylés

Il s'agit d'une catégorie de réactions extrêmement importantes pour créer des liaisons $C - C$, tout aussi bien en chimie préparative qu'en biologie.

Ces réactions permettent d'accéder à des espèces chimiques bifonctionnelles. Lorsque le dérivé carbonylé est un aldéhyde ($R^1 = H$), la réaction s'appelle une aldolisation, et l'adduit formé un aldol. Lorsque le dérivé carbonylé est une cétone ($R^1 =$ radical hydrogénocarboné), la réaction s'appelle une cétoalisation, et l'adduit formé un cétoal. Les dénominations cétoalisation et cétoal tendent aujourd'hui à disparaître au profit d'aldolisation et d'aldol.

Dans de nombreuses situations, les aldols formés se déshydratent pour fournir les dérivés carbonylés α, β -éthyléniques correspondants. Ces réactions sont appelées crotonisations. Elles sont réalisées en présence de quantités catalytiques d'acide ou de base.

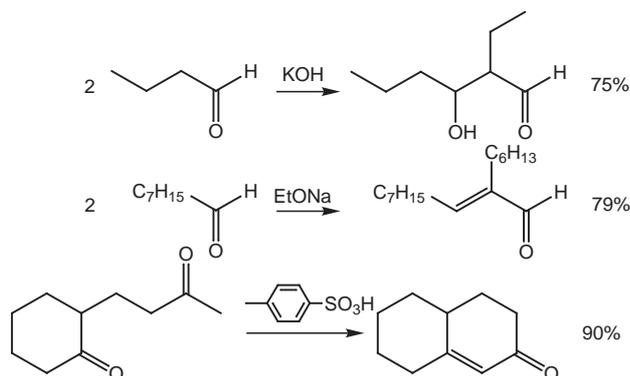


FIG. 7.37 – Exemples de réactions d'aldolisation, de cétoélisation et de crotonisation.

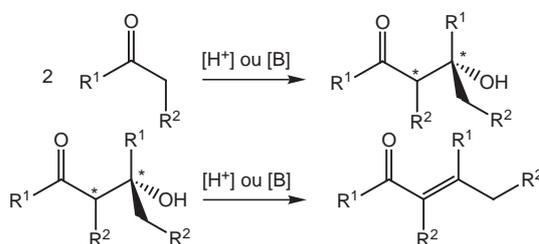


FIG. 7.38 – Bilan des réactions d'aldolisation/cétoélisation et de crotonisation.

Les réactions d'aldolisation et de crotonisation posent de redoutables problèmes de régio- et de stéréosélectivité.

Il est possible de réaliser des aldolisations croisées impliquant le couplage de deux dérivés carbonyles distincts C_1 et C_2 . Dans le cas le plus général, on peut former quatre produits de couplage dans ces conditions ($C_1 + C_1$, $C_1 + C_2$, $C_2 + C_1$, $C_2 + C_2$). Quoique les aldéhydes soient plus réactifs que les cétones ce qui détermine une certaine sélectivité, il s'agit de conditions opératoires déterminant le plus souvent l'obtention de mélanges. On réserve le plus souvent ces réactions croisées aux cas où l'un des deux dérivés carbonyles n'est pas énoisable ($PhCHO$ par exemple ; Figure 7.39).

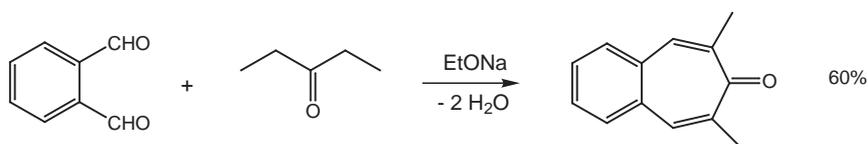


FIG. 7.39 – Exemple de réaction d'aldolisation croisée.

Les aldolisations peuvent être catalysées par les acides et les bases (Figures 7.40 et 7.41).

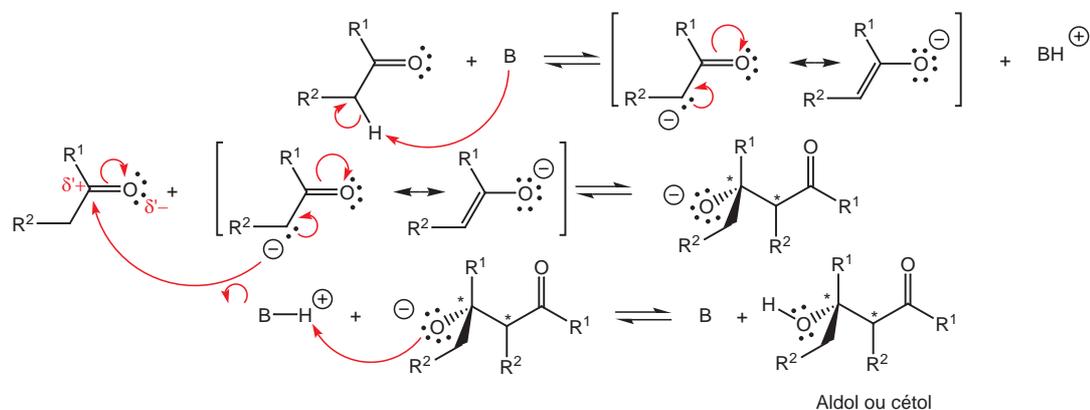


FIG. 7.40 – Catalyse basique. Première étape : déprotonation du dérivé carbonylé. Deuxième étape : attaque nucléophile de l'énolate sur le dérivé carbonylé. Troisième étape : réaction acido-basique.

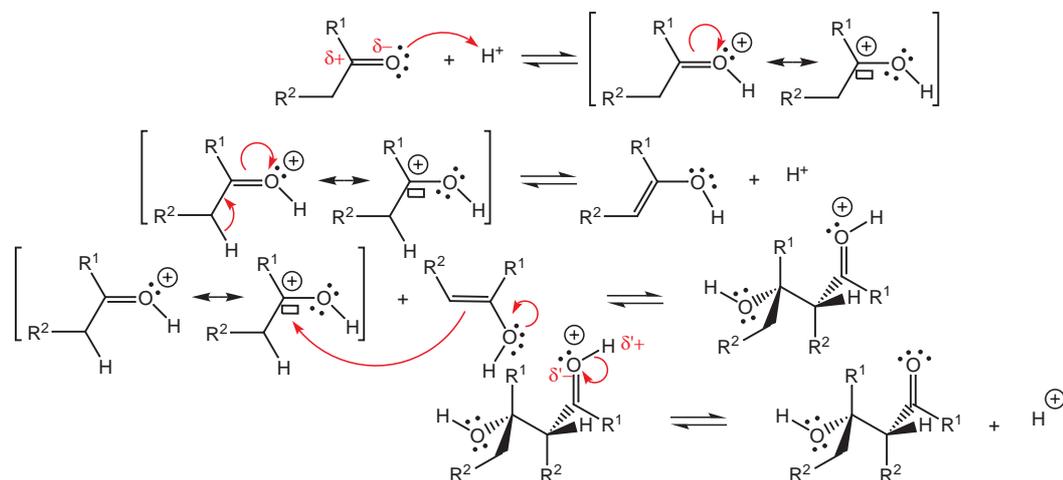


FIG. 7.41 – Catalyse acide. Première étape : protonation du dérivé carbonylé. deuxième étape : élimination d'un proton. Troisième étape : attaque nucléophile de l'énol sur l'énol protoné. Quatrième étape : déprotonation de l'adduit.

Dans certaines conditions, la crotonisation se manifeste (Figures 7.42 et 7.43).

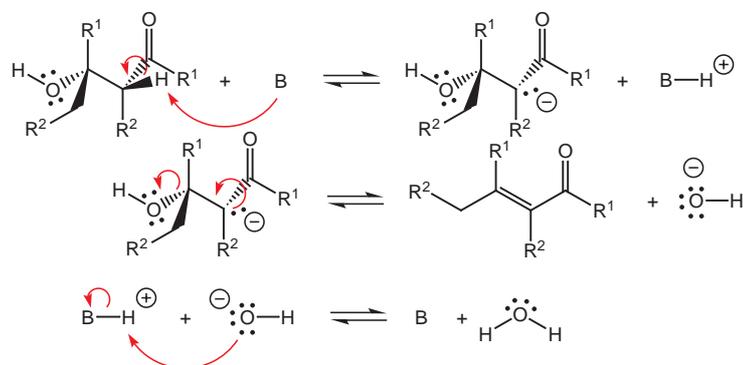


FIG. 7.42 – Catalyse basique. Première étape : réaction acido-basique. Deuxième étape : élimination intramoléculaire du groupe hydroxyle. Troisième étape : régénération de la base.

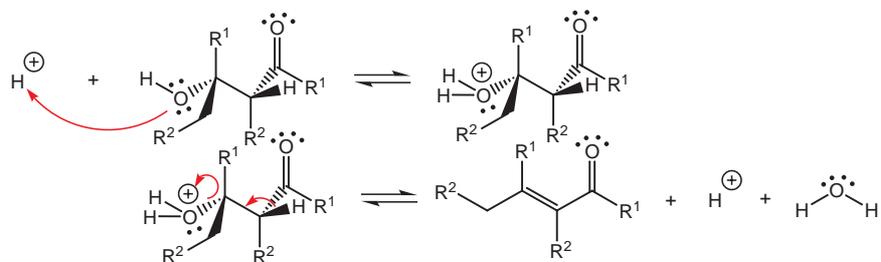


FIG. 7.43 – Catalyse acide. Première étape : protonation de l'adduit. Seconde étape : élimination intramoléculaire d'eau et régénération du proton.

Chapitre 8

Les fonctions trivalentes

8.1 Définitions

Les fonctions trivalentes représentent la famille des acides carboxyliques et de leurs dérivés.¹

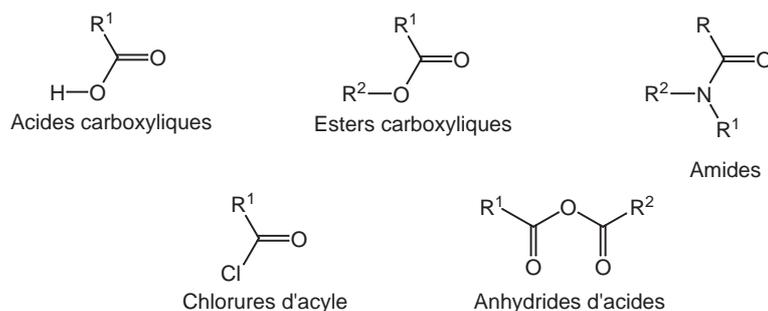


FIG. 8.1 – Les fonctions trivalentes.

Elles obéissent toutes à la structure générique du groupe carboxyle : où X désigne un atome ou un groupe d'atomes possédant un fort pouvoir inductif attracteur.



FIG. 8.2 – Structure générique des fonctions trivalentes.

Remarques

1. On distingue trois catégories d'amides en spécifiant, tout comme pour la classification des amines, le nombre d'atomes d'hydrogène liés à l'atome d'azote. L'amide est primaire lorsque $R^1 = R^2 = H$, secondaire lorsque seul l'un des radicaux R^1 ou R^2 est un atome d'hydrogène, et tertiaire lorsque les deux radicaux R^1 et R^2 sont distincts d'un atome d'hydrogène.
2. Il existe une autre fonction trivalente, les nitriles, d'intérêt essentiellement synthétique, qui ne sera pas étudiée.

¹Les chlorures d'acyle sont parfois improprement dénommés chlorures d'acide.



FIG. 8.3 – Structure générique des nitriles.

Les acides carboxyliques, les esters carboxyliques et les amides sont abondamment représentés dans la nature. En revanche, les chlorures d'acyle et les anhydrides d'acide sont des molécules d'intérêt synthétique dans lesquelles le groupe carboxyle est particulièrement réactif. Du point de vue biochimique, il existe de nombreux dérivés possédant un rôle d'activation similaire vis-à-vis des attaques nucléophiles.

8.2 Propriétés physiques

Tout comme dans les alcènes et les dérivés carbonylés, l'environnement de l'atome de carbone de la fonction carboxyle est dans un environnement trigonal.



FIG. 8.4 – L'environnement géométrique de l'atome de carbone dans les fonctions trivalentes.

Tout comme dans les dérivés carbonylés, la liaison $C = O$ est très polarisée, en particulier le nuage π , fortement polarisable.

Les dérivés carboxylés sont des molécules organiques polaires. Les températures de changement d'état des fonctions trivalentes sont souvent les plus élevées dans l'ensemble des molécules organiques monofonctionnelles de masse moléculaire comparable. Cette caractéristique résulte du caractère dipolaire marqué du groupe carboxyle qui détermine de fortes interactions de type van der Waals, mais aussi de la possibilité de former des liaisons hydrogène de haute énergie (Figure 8.5).

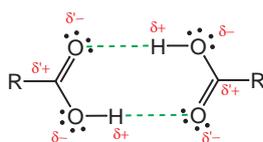


FIG. 8.5 – Dimère d'acide carboxylique maintenu par deux liaisons hydrogène.

Les liaisons hydrogène entre groupes amide secondaire jouent un rôle essentiel dans le maintien de la structure secondaire des protéines.

8.3 Présentation générale de la réactivité des dérivés carboxylés

La réactivité du groupe carboxyle, gouvernée par la polarisation de la double liaison $C = O$, présente de nombreux traits communs avec celle des dérivés carbonylés ; les mécanismes débutent le plus souvent par une addition nucléophile sur l'atome de carbone du groupe carboxyle. Du fait du caractère mésomère donneur du groupe X (Figure 8.6), porteur d'au moins un doublet non liant, les dérivés carboxylés sont toutefois moins

réactifs que les dérivés carbonylés vis-à-vis des attaques nucléophiles. Par ailleurs, ce caractère est à l'origine de la faible réactivité des amides parmi les dérivés carboxylés, l'azote étant l'atome le moins électronégatif des groupes X liés au groupe carbonyle $C=O$. Il explique aussi la forte réactivité des chlorures d'acyle, dans lesquels la résonance est moins favorisée (électronégativité élevée et nature des orbitales contenant les doublets non liants).

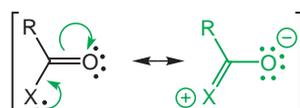


FIG. 8.6 – Illustration du caractère mésomère donneur du groupe X .

La présence d'un groupement partant X (trait commun avec les fonctions monovalentes) porté par l'atome de carbone du groupe carboxyle détermine le plus souvent une seconde étape au cours de laquelle le groupe X est éliminé (Figure 8.7). La réactivité du groupe carboxyle est ainsi dominée par des séquences addition/substitution. Tout comme

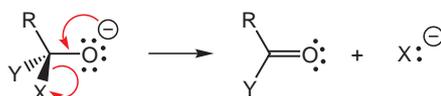


FIG. 8.7 – Illustration du caractère partant du groupe X .

avec les dérivés carbonylés, l'existence de doublets non liants sur l'atome d'oxygène du groupe carboxyle confère aux dérivés carboxylés des propriétés basiques impliquées dans de multiples mécanismes.

Enfin, les dérivés carboxylés qui possèdent au moins un atome d'hydrogène en position α possèdent un caractère acide, tout comme les dérivés carbonylés.

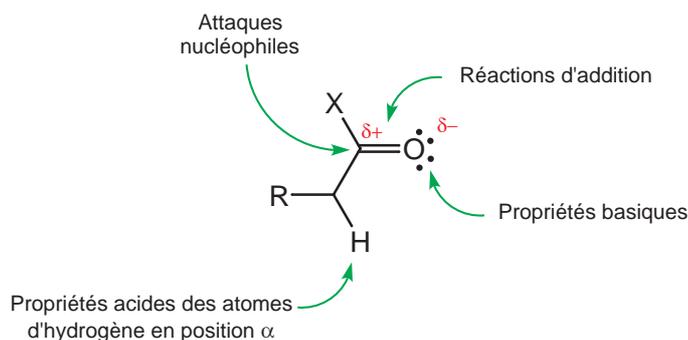


FIG. 8.8 – Présentation générale de la réactivité des dérivés carboxylés.

8.4 Propriétés acido-basiques des dérivés carboxylés

8.4.1 Propriétés acides des acides carboxyliques

Parmi les fonctions trivalentes, seule la fonction acide carboxylique présente des propriétés acides significatives. Le pK_a des acides carboxyliques en solution aqueuse à 298 K est d'environ 4-5. Cette acidité, considérablement plus grande que celle des alcools (le

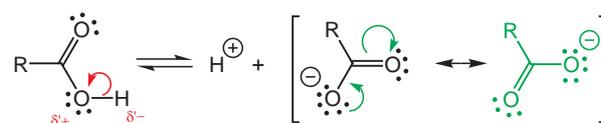


FIG. 8.9 – Réaction de dissociation d'un acide carboxylique.

pK_a des alcools est d'environ 16-18), s'explique par la meilleure stabilisation de l'ion carboxylate, à la fois du fait de l'effet inductif (R donneur, déstabilisant pour les alcools, et le groupe carbonyle $C=O$, attracteur pour les acides carboxyliques), et de l'effet mésomère présent uniquement dans l'ion carboxylate.

Remarque Les ions carboxylates chargés sont plus solubles en solution aqueuse que les acides carboxyliques correspondants.

8.4.2 Propriétés basiques des amides

La présence d'un doublet non liant sur l'atome d'azote des amides est à l'origine de propriétés basiques associées à la réaction représentée sur la Figure 8.10. Contrairement

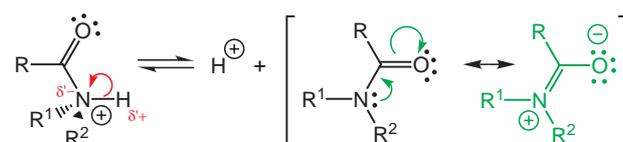


FIG. 8.10 – Réaction de protonation de l'atome d'azote d'une amide.

aux amines, le doublet non liant de l'atome d'azote des amides est conjugué au groupe carbonyle. La stabilisation correspondante détermine à la fois la planarité du système électronique conjugué de la liaison amide, ainsi que la très faible basicité de cette fonction (pK_a de l'amide protoné = -1). En réalité, la protonation s'effectue préférentiellement sur l'atome d'oxygène de la fonction amide; l'acide conjugué est en effet stabilisé par mésomérie (Figure 8.11).

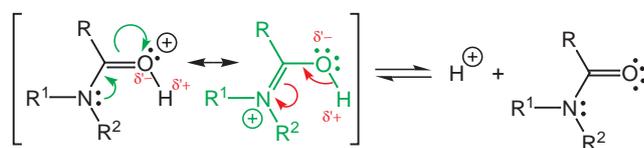


FIG. 8.11 – Réaction de protonation de l'atome d'oxygène d'une amide.

8.5 Additions nucléophiles sur les dérivés carboxylés

8.5.1 Réactions d'estérification/hydrolyse en milieu acide

L'estérification implique la réaction d'un acide avec un alcool donnant un ester et se produisant avec élimination d'eau (et inversement dans le cas de l'hydrolyse). Elles sont catalysées par les acides. Les transformations associées sont généralement lentes

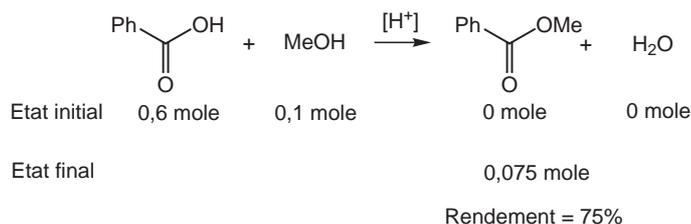


FIG. 8.12 – Estérification de l'acide benzoïque par le méthanol.

et incomplètes. Pour effectuer l'estérification, l'excès d'un réactif (le plus souvent l'alcool), ou l'élimination de l'eau produite permettent toutefois d'obtenir des rendements satisfaisants.

Estérification et hydrolyse en milieu acide s'effectuent selon des mécanismes identiques, lus en sens inverse (Figure 8.13).

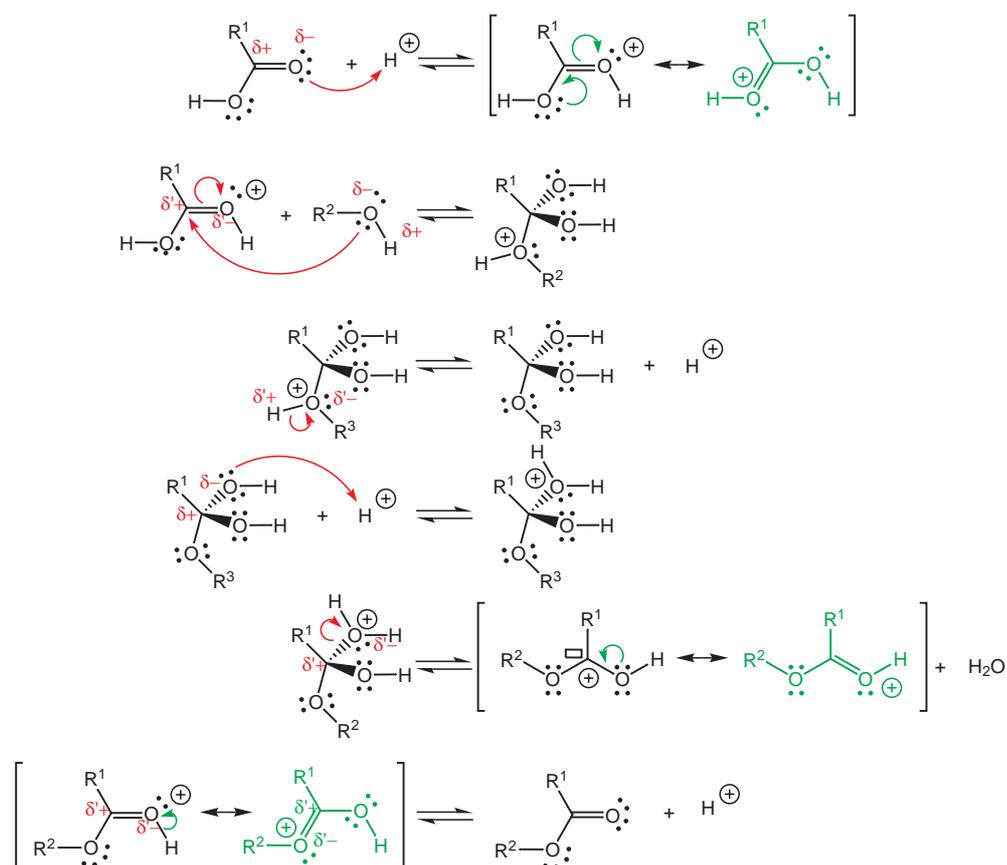


FIG. 8.13 – Mécanisme d'estérification des acides carboxyliques. Première étape : protonation de l'atome d'oxygène appartenant à la double liaison. Deuxième étape : attaque nucléophile de l'alcool sur le carbocation formé. Troisième étape : déprotonation. Quatrième étape : protonation. Cinquième étape : élimination intramoléculaire d'eau. Sixième étape : déprotonation.

Remarque Le marquage de l'alcool par l'oxygène ^{18}O , associé à une analyse par spectrométrie de masse, permettent de démontrer que l'atome d'oxygène appartenant à l'alcool se retrouve finalement dans la molécule d'ester, et non dans la molécule d'eau.

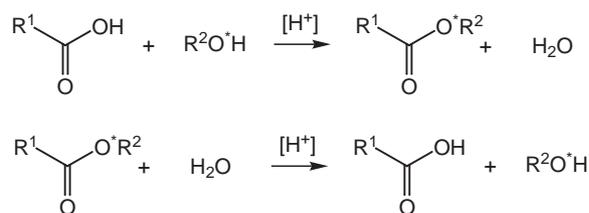


FIG. 8.14 – Estérification des acides carboxyliques. Les astérisques précisent les sites d'introduction des atomes d'oxygène ^{18}O .

8.5.2 Hydrolyse des esters et des amides en milieu basique

Dans le cas des esters ($Z = \text{O}$), la saponification est l'hydrolyse réalisée en milieu basique. Compte tenu de l'acidité des acides carboxyliques, la saponification est totale. Elle fournit les carboxylates qui possèdent une activité détergente lorsque le radical hydrogénocarboné de la chaîne est suffisamment long (synthèse industrielle : obtention des savons par hydrolyse des triglycérides).

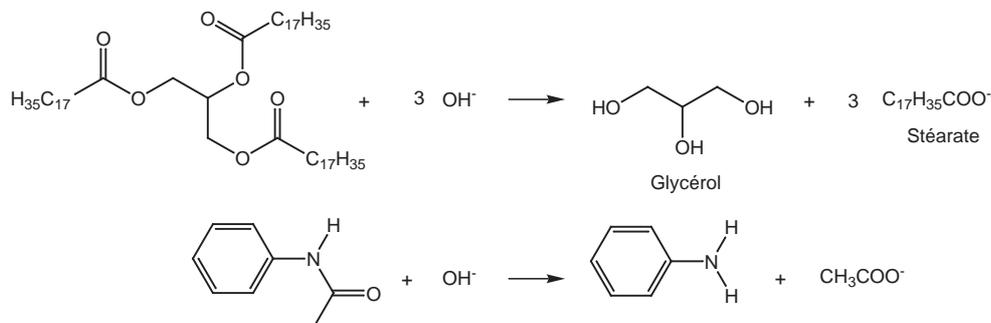


FIG. 8.15 – Saponification du triester stéarique du glycérol et de l'acétanilide.



FIG. 8.16 – Bilan de l'hydrolyse des esters et des amides en milieu basique.

Comme dans le cas de la réaction d'estérification, les études de marquage isotopique ont permis de démontrer que l'alcool emporte avec lui l'atome d'oxygène lié au groupe R^2 de l'ester.

Dans le cas des amides ($Z = \text{NH}$ ou NR), l'hydrolyse est elle-aussi totale pour les mêmes raisons que la saponification. Elle est cependant plus difficile à réaliser ; les amides sont beaucoup moins réactifs que les esters vis-à-vis des attaques nucléophiles.

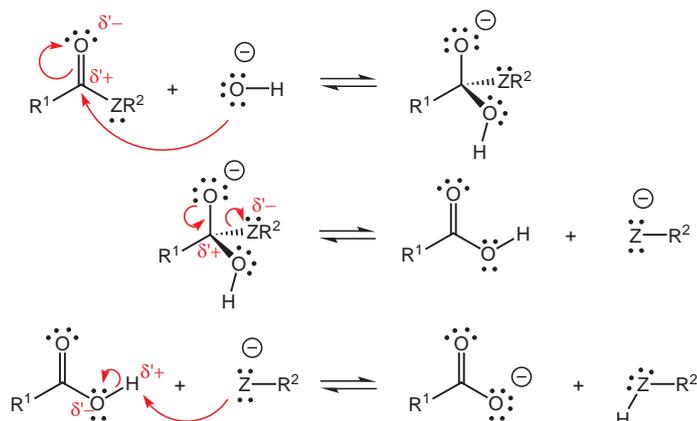


FIG. 8.17 – Mécanisme de l'hydrolyse des esters et des amides en milieu basique. Première étape : attaque nucléophile de l'ion hydroxyde sur l'ester ou l'amide. Deuxième étape : élimination de l'ion alcoolate ou amidure. Troisième étape : réaction acido-basique (éventuellement médiée par le solvant).

8.5.3 Réaction de transestérification en milieu acide

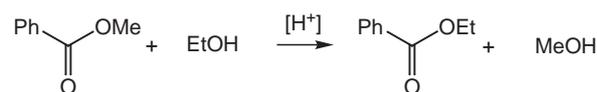


FIG. 8.18 – Transestérification du benzoate de méthyle par l'éthanol.

Il s'agit de la réaction d'un ester avec un alcool donnant un autre ester avec élimination d'alcool. Elle est catalysée par les acides. L'excès d'alcool réactif est généralement utilisé pour obtenir une conversion complète.

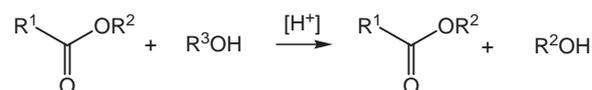


FIG. 8.19 – Bilan des transestérifications d'esters carboxyliques en milieu acide.

Le mécanisme est similaire à celui de l'hydrolyse des esters carboxyliques en milieu acide (Figure 8.20).

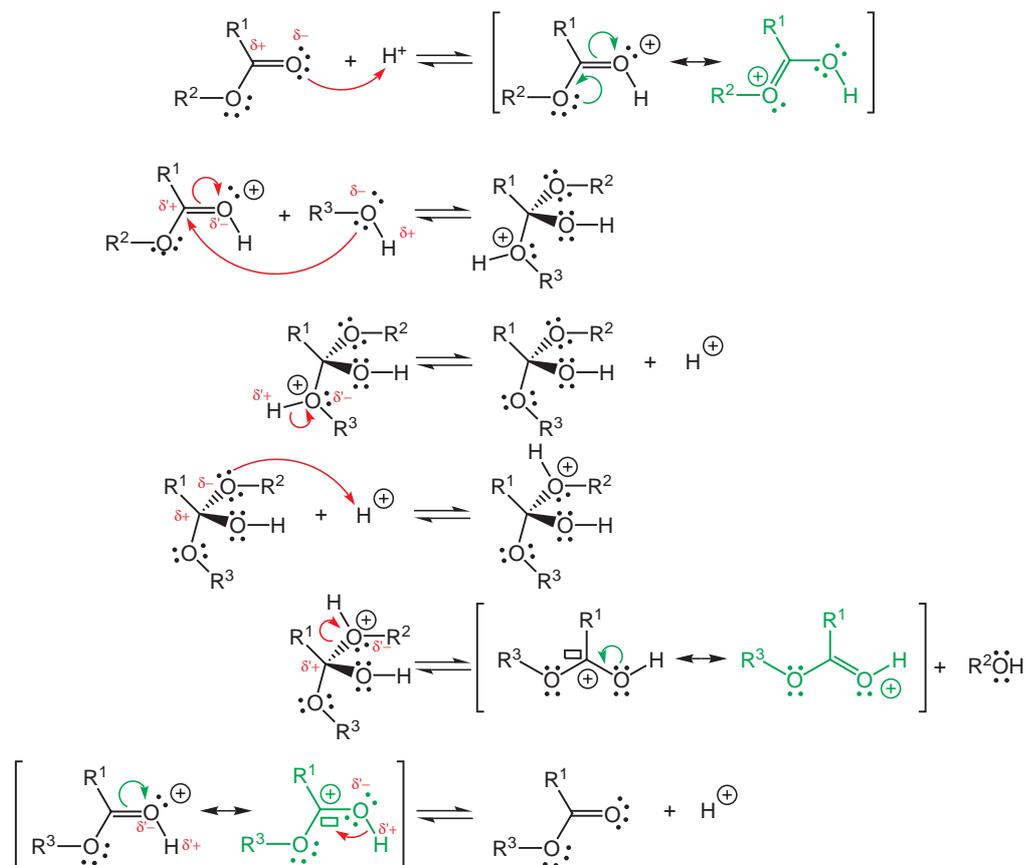


FIG. 8.20 – Mécanisme des transestérifications d'esters carboxyliques en milieu acide. Première étape : protonation de l'atome d'oxygène appartenant à la double liaison. Deuxième étape : attaque nucléophile de l'alcool sur le carbocation formé. Troisième étape : déprotonation. Quatrième étape : protonation. Cinquième étape : élimination intramoléculaire d'alcool. Sixième étape : déprotonation.

8.5.4 Transestérification des esters en milieu basique



FIG. 8.21 – Transestérification du benzoate de méthyle par l'ion éthylate.



FIG. 8.22 – Bilan des transestérifications d'esters carboxyliques en milieu basique.

Il s'agit du même type de bilan que lors de la saponification des esters (Figure 8.22). Il est nécessaire de travailler dans des conditions anhydres afin d'éviter la saponification.

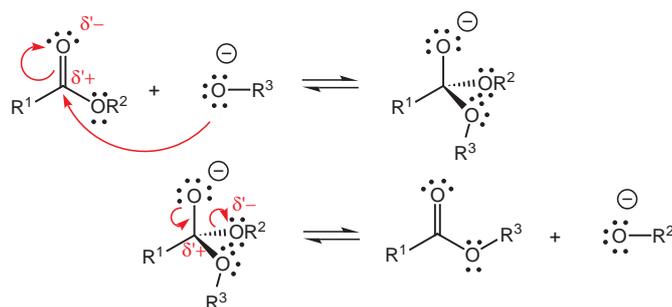


FIG. 8.23 – Mécanisme des transestérifications d'esters carboxyliques en milieu basique. Première étape : attaque nucléophile de l'ion alcoolate sur l'ester. Seconde étape : élimination de l'ion alcoolate.

8.5.5 Réaction des alcools et des amines avec les chlorures d'acyle et les anhydrides d'acides

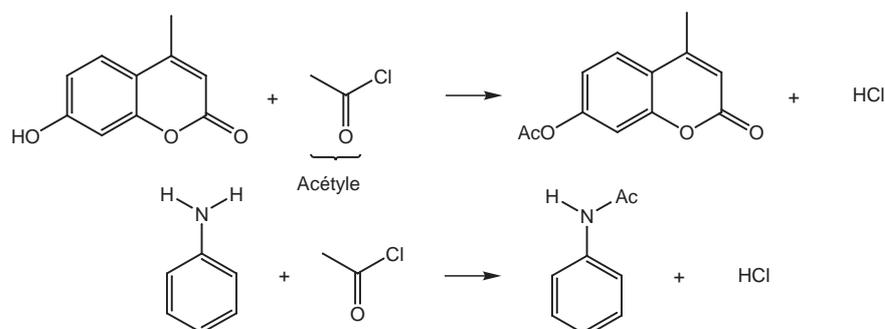


FIG. 8.24 – Acylation du groupe phénol d'une coumarine et de l'aniline par le chlorure d'acétyle.

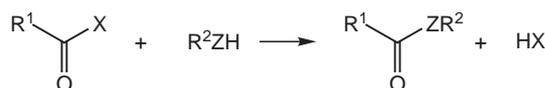


FIG. 8.25 – Bilan de la réaction des alcools et des amines avec les chlorures d'acyle et les anhydrides d'acides.

La réaction des alcools ($Z = O$) ou des amines primaires et secondaires ($Z = NH$ ou NR) avec les chlorures d'acyle ($X = Cl$) et les anhydrides d'acides ($X = OCOR^3$) permet d'effectuer des conversions rapides et quantitatives menant respectivement à des esters et à des amides (Figures 8.24 et 8.25). Vis-à-vis des alcoolates, les ions chlorure et carboxylate sont à la fois plus inductifs attracteurs et moins mésomères donneurs – donc activants vis-à-vis des attaques nucléophiles – et meilleurs nucléofuges. Les chlorures d'acyle et les anhydrides d'acides sont ainsi plus réactifs que les esters carboxyliques.

Remarques

1. On ajoute souvent une amine tertiaire telle que la pyridine pour réaliser ces transformations (Figure 8.27).
2. À partir des acides carboxyliques, les chlorures d'acyle sont préparés à l'aide d'un agent chlorurant tel que le chlorure de thionyle et les anhydrides d'acide par uti-

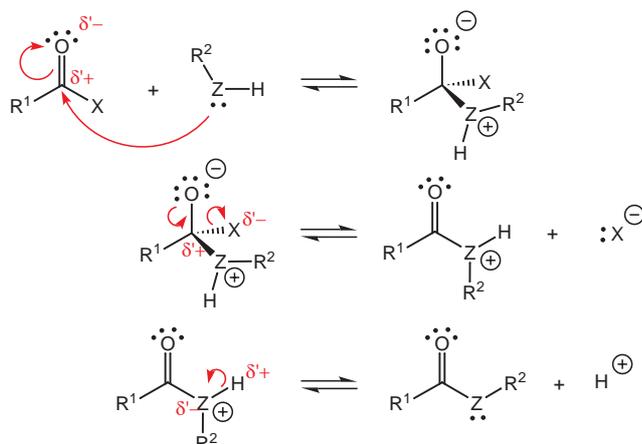


FIG. 8.26 – Mécanisme de la réaction des alcools et des amines avec les chlorures d'acyle et les anhydrides d'acides. Première étape : attaque nucléophile de l'alcool ou de l'amine sur le chlorure d'acyle ou l'anhydride d'acide. Deuxième étape : élimination de l'ion halogénure ou carboxylate. Troisième étape : déprotonation.

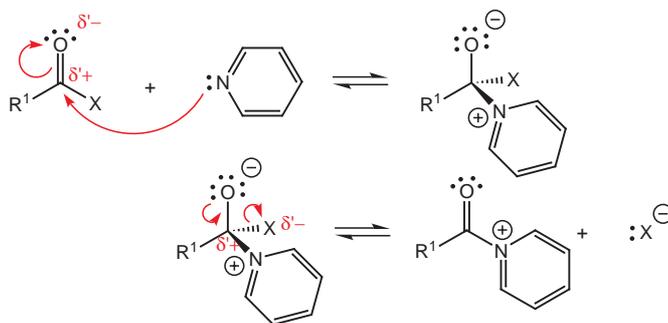


FIG. 8.27 – Les amines tertiaires catalyseurs nucléophiles et bases. La pyridine joue ici un double rôle : i) elle réalise une catalyse nucléophile par formation d'un acylpyridinium intermédiaire plus réactif que le réactif initial $RCOX$. Première étape : attaque nucléophile de la pyridine sur le chlorure d'acyle ou l'anhydride d'acide. Seconde étape : élimination de l'ion halogénure ou carboxylate avec formation de l'acylpyridinium. Elle piège aussi l'acide formé lors de la réaction. Ce rôle est essentiel dans le cas des réactions impliquant des amines. En son absence, une partie importante (jusqu'à la moitié!) de l'amine ne réagit pas avec le dérivé carboxylé mais réagit avec l'acide formé.

lisation d'un réactif déshydratant tel que l'anhydride phosphorique (Figure 8.28).

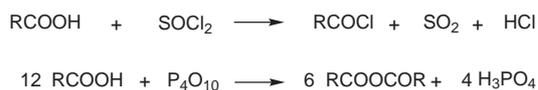


FIG. 8.28 – Préparation des chlorures d'acyle et des anhydrides d'acides.

8.5.6 Attaque des organomagnésiens sur les esters carboxyliques

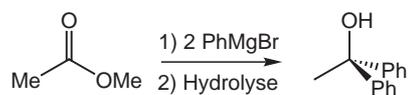


FIG. 8.29 – Réaction du bromure de phénylmagnésium sur l'acétate de méthyle.

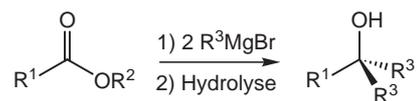


FIG. 8.30 – L'action des organomagnésiens sur les esters carboxyliques permet d'accéder à des alcools tertiaires.

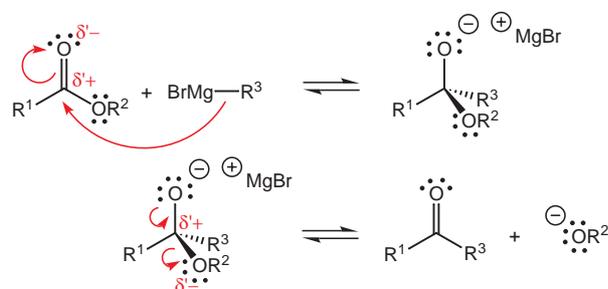


FIG. 8.31 – Mécanisme de réaction des organo-magnésiens sur les esters carboxyliques. Première étape : attaque nucléophile de l'organométallique sur le site électrophile du groupe carboxyle. Seconde étape : élimination de l'alcoolate. L'attaque nucléophile de la seconde molécule d'organométallique sur la cétone formée, plus réactive que l'ester initial, s'effectue ensuite selon le mécanisme vu au paragraphe 7.4.2.

8.5.7 Réduction des esters carboxyliques par le tétrahydroaluminure de lithium

La réduction des esters carboxyliques par le tétrahydroaluminure de lithium permet de synthétiser des alcools primaires (Figures 8.32 et 8.33).

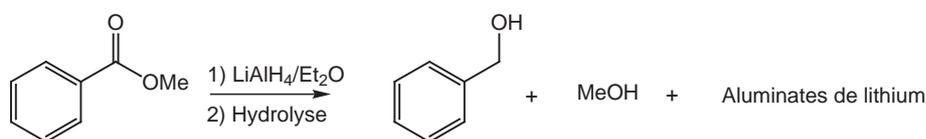


FIG. 8.32 – Réduction du benzoate de méthyle par le tétrahydroaluminure de lithium.

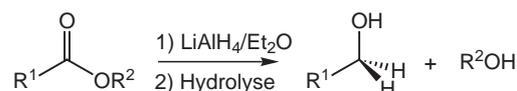


FIG. 8.33 – Au bilan, la réaction des esters carboxyliques avec le tétrahydroaluminure de lithium fournit des alcools primaires après hydrolyse.

Le mécanisme de la réduction des esters carboxyliques par le tétrahydroaluminure de lithium permet de rencontrer un exemple de catalyse par un acide de Lewis autre que le proton (Figure 8.34).

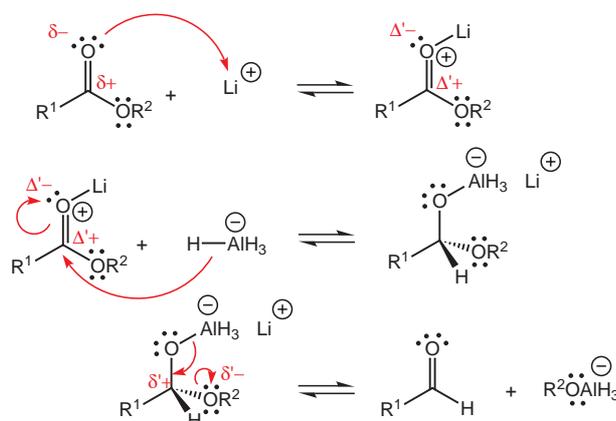


FIG. 8.34 – Mécanisme de la réduction des esters carboxyliques par le tétrahydroaluminure de lithium. Première étape : réaction acide-base généralisée au sens de Lewis sur le site basique du groupe carbonyle. Deuxième étape : attaque nucléophile de l'ion hydrure mixte sur le groupe carbonyle activé. Troisième étape : élimination de l'alcoolate. La réduction de l'aldéhyde formé s'effectue ensuite selon le mécanisme vu au paragraphe 7.4.3.

8.6 Réactions impliquant la mobilité d'atomes d'hydrogène portés en position α du groupe carbonyle

Tout comme les dérivés carbonylés, les dérivés carboxylés possédant au moins un atome d'hydrogène en position α du groupe carbonyle sont significativement acides. C'est en particulier le cas des esters carboxyliques (Figure 8.35).

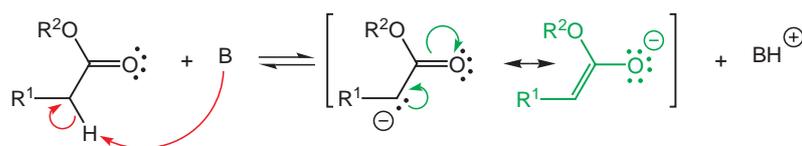


FIG. 8.35 – Les protons situés en position α du groupe carbonyle sont acides.

8.6.1 Réactions impliquant la mobilité d'un atome d'hydrogène en α du carboxyle

Il s'agit d'une catégorie de réactions fortement apparentées aux réactions d'aldolisation des dérivés carbonylés. La réaction d'un ester carboxylique sur lui-même fournit un céto-ester.

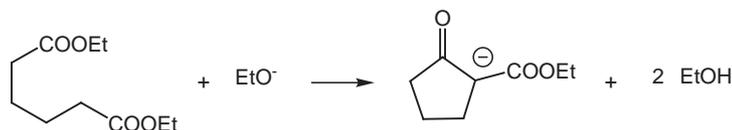


FIG. 8.36 – Réaction de cyclisation de l'adipate d'éthyle.

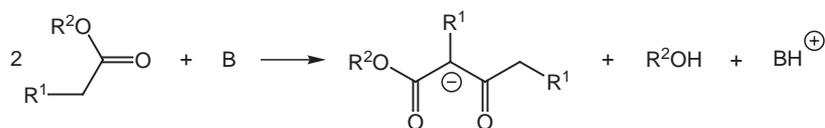


FIG. 8.37 – Réaction de condensation entre molécules d'ester carboxylique en milieu basique.

Cette réaction de condensation est souvent employée pour créer des liaisons carbone-carbone.²

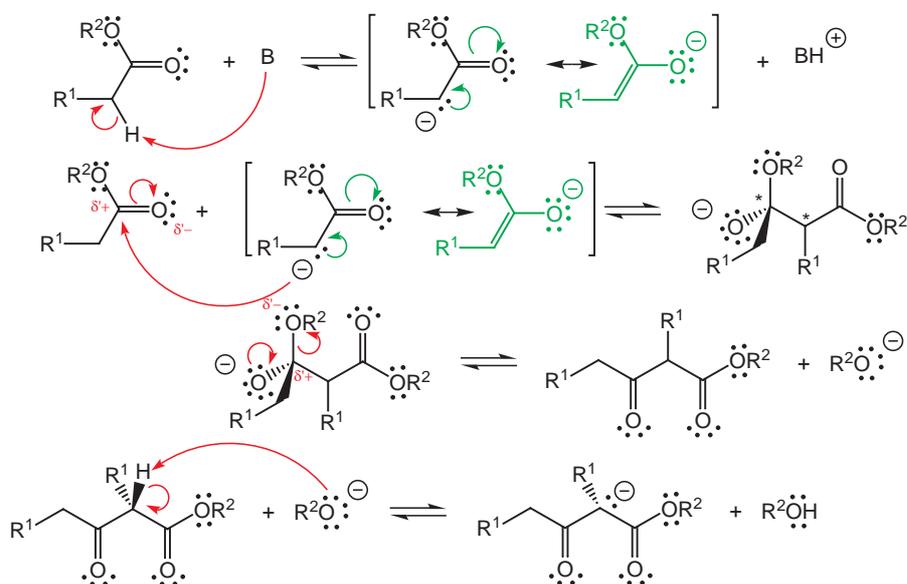


FIG. 8.38 – Mécanisme de la réaction de condensation entre molécules d'esters carboxyliques en milieu basique. Première étape : déprotonation de l'ester carboxylique. Deuxième étape : attaque nucléophile de l'énolate sur l'ester carboxylique. Troisième étape : élimination intramoléculaire de l'alcoolate. Quatrième étape : réaction acido-basique (éventuellement médiée par le solvant).

Dans les conditions de réaction employées, on obtient la base conjuguée du céto-ester à l'issue de la transformation. Elle est en effet fortement stabilisée par effet mésomère de

²Cette condensation est souvent dénommée condensation de Claisen ou bien condensation de Dieckmann lorsqu'elle aboutit à la formation d'un cycle.

sorte que le pK_a des cétoesters, environ égal à 11, est plus faible que celui des alcools par exemple (Figure 8.39). Cette condensation nécessite ainsi une quantité stoechiométrique de base, contrairement aux réactions d'aldolisation.

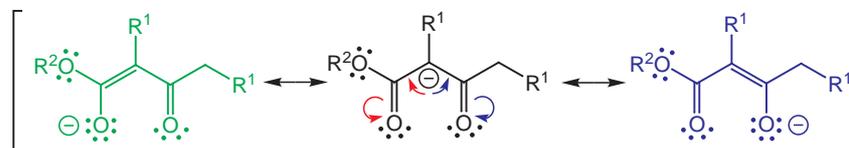


FIG. 8.39 – Structures limites de la base conjuguée d'un céto-ester.

8.6.2 Décarboxylation des acides carboxyliques

Dans certains acides, il est possible d'observer des réactions de décarboxylation, tant en milieu acide qu'en milieu basique.

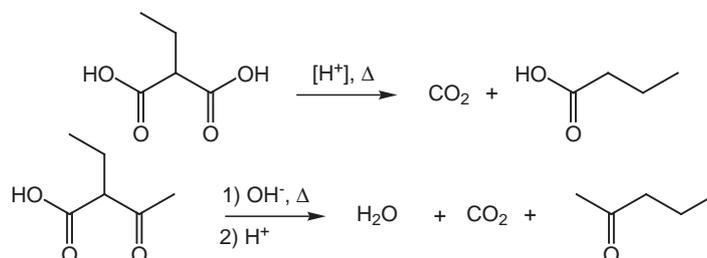


FIG. 8.40 – Décarboxylation de l'acide éthyl-malonique en milieu acide et d'un céto-ester en milieu basique.

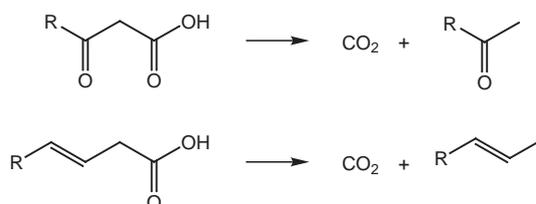


FIG. 8.41 – En milieu basique, les décarboxylations peuvent se produire dès que l'anion résultant de l'élimination intramoléculaire de dioxyde de carbone est fortement stabilisé.

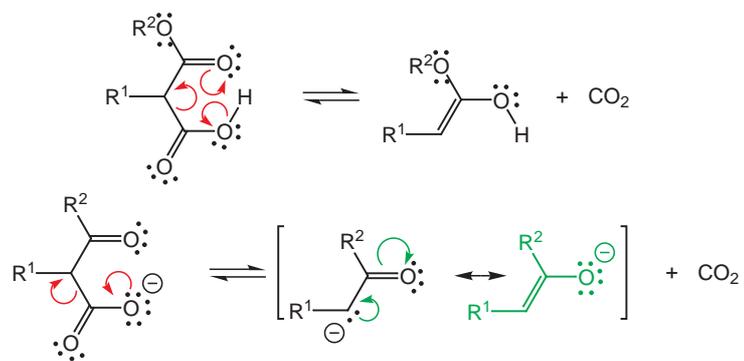


FIG. 8.42 – L'étape clé du mécanisme de la décarboxylation d'un acide carboxylique est l'élimination du dioxyde de carbone dont le dégagement provoque un déplacement d'équilibre. En milieu acide, la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire facilite l'élimination. En milieu basique, c'est la stabilisation de l'anion résultant de l'élimination qui favorise la décarboxylation.

Troisième partie

Appendices

Annexe A

Calcul du nombre d'insaturations

Ce calcul a pour but d'évaluer le nombre de cycles et de liaisons multiples dans une formule quelconque à la condition que la molécule correspondante satisfait aux règles du duet et de l'octet.

On considère une molécule de formule brute $\{X_{n_X}\}_{\{X\}}$ où n_X désigne le nombre d'atomes de l'élément X dans la molécule considérée. Exemple : éthanol C_2H_6O : $n_C = 2$, $n_H = 6$, $n_O = 1$, propanal C_3H_6O : $n_C = 3$, $n_H = 6$, $n_O = 1$.

À la condition que cette molécule obéisse aux règles du duet et de l'octet, chaque atome X donne v_X liaisons où v_X désigne la valence de l'élément X . Le nombre total n_l de liaisons contenues dans la molécule est obtenu en sommant tout d'abord sur tous les atomes d'un même élément ($n_X v_X$), puis sur l'ensemble des éléments contenus dans la molécule, et en divisant enfin par deux pour ne pas compter deux fois une même liaison entre deux atomes :

$$n_l = \frac{1}{2} \sum_X n_X v_X \quad (\text{A.1})$$

La molécule d'éthanol contient ainsi $(2 \times 4 + 6 \times 1 + 1 \times 2)/2 = 8$ liaisons (10 liaisons dans le propanal).

L'évaluation du nombre d'insaturations passe par l'introduction d'une espèce "saturée" parfois hypothétique car ne satisfaisant pas nécessairement à la règle de l'octet. Il s'agit de la molécule acyclique¹ correspondante dont les atomes de constitution sont liés entre eux par des liaisons simples. Dans le cas de l'éthanol, la molécule saturée correspondante est l'éthanol lui-même puisque la molécule ne contient que des liaisons simples. En revanche, dans le cas du propanal, la structure saturée correspondante s'écrit (Figure A.1a) :

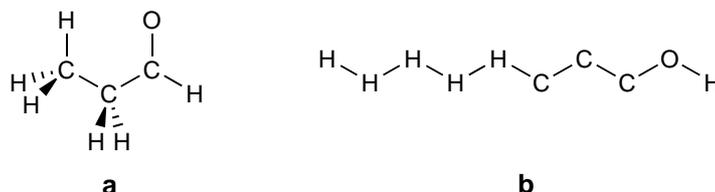


FIG. A.1 – Dénombrement des liaisons simples dans la molécule de propanal.

¹Lorsqu'il existe des cycles dans la molécule considérée, il est nécessaire de rompre une liaison de chaque cycle pour créer les molécules saturées.

Le nombre de liaisons simples n_{ls} de l'espèce saturée correspondante peut être facilement obtenu en remarquant que le nombre de liaisons simples n'est pas modifié lorsqu'on construit une chaîne linéaire d'atomes en nombre identique au nombre total d'atomes contenus dans la molécule (Figure A.1b). Il y a ainsi autant de simples liaisons dans les deux graphes de la Figure A.1.

Le nombre de liaisons simples dans une chaîne linéaire de n points est égal au nombre d'intervalles entre points soit $n - 1$. On en déduit donc que :

$$n_{ls} = \left(\sum_X n_X \right) - 1 \quad (\text{A.2})$$

Ainsi, il y a $(2+6+1)-1 = 8$ liaisons simples dans l'éthanol (9 liaisons simples dans l'espèce saturée correspondante au propanal).

Le nombre d'insaturations n_i dans la molécule considérée est alors défini comme le nombre total de liaisons n_l diminué du nombre de liaisons simples n_{ls} de la molécule saturée correspondante de formule $\{X_{n_X}\}_{\{X\}}$:

$$n_i = \frac{1}{2} \sum_X n_X v_X - \sum_X n_X + 1 \quad (\text{A.3})$$

Pour la formule moléculaire généralisée $A_I B_{II} C_{III} D_{IV}$ où A, B, C et D désignent respectivement des atomes monovalent (ex : H, X=F, Cl, Br, I), divalent (ex : O, S), trivalent (ex : N, P) et tétravalent (ex : C, Si), l'expression (A.3) devient :

$$n_i = IV + \frac{1}{2} III + 0 \times II - \frac{1}{2} I + 1 = IV + \frac{1}{2} III - \frac{1}{2} I + 1 \quad (\text{A.4})$$

Exemples

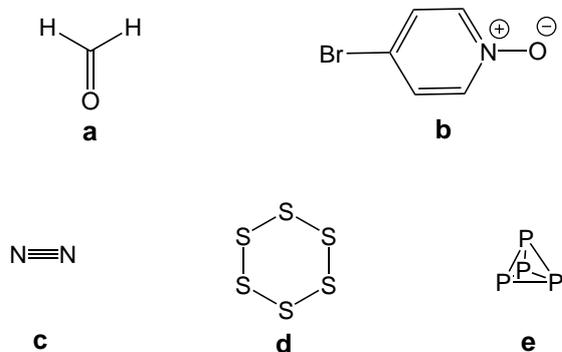


FIG. A.2 – a : Formaldéhyde ; b : 4-Bromo-pyridine-oxyde ; c : diazote ; d : soufre ; e : phosphore "blanc".

- Formaldéhyde (Figure A.2a), CH_2O : $n_i = 0,5(1 \times 4 + 2 \times 1 + 1 \times 2) - (1 + 2 + 1) + 1 = 1$ (1 double liaison),
- 4-Bromo-pyridine-oxyde (Figure A.2b), C_5H_4BrNO : $n_i = 0,5(5 \times 4 + 4 \times 1 + 1 \times 1 + 1 \times 3 + 1 \times 2) - (5 + 4 + 1 + 1 + 1) + 1 = 4$ (1 cycle, trois doubles liaisons),
- Diazote N_2 (Figure A.2c), $n_i = 0,5(2 \times 3) - (2) + 1 = 2$ (2 doubles liaisons),
- S_6 (Figure A.2d), $n_i = 0,5(6 \times 2) - (6) + 1 = 1$ (1 cycle),
- P_4 (Figure A.2e), $n_i = 0,5(4 \times 3) - (4) + 1 = 3$ (3 cycles condensés ; molécule tétraédrique).

Annexe B

Organigramme de l'isomérisation

Les questions à se poser pour qualifier la relation existant entre deux espèces chimiques. Deux phases :

1. Première phase

Même formule brute ?

- Non \Rightarrow Espèces chimiques distinctes non isomères
- Oui \Rightarrow Isomères

Même graphe des liaisons ?

- Oui \Rightarrow Stéréoisomères ; passer en phase 2
- Non \Rightarrow Isomères de constitution
 - Nature des groupes caractéristiques identiques ? Non \Rightarrow Isomères de fonction
 - Position des groupes caractéristiques identiques ? Non \Rightarrow Isomères de position
 - Squelette identique ? Non \Rightarrow Isomères de squelette

2. Seconde phase

Interconversion par rotation autour de liaisons ?

- Oui \Rightarrow Stéréoisomères de conformation (ou conformères)
- Non \Rightarrow Stéréoisomères de configuration (ou stéréoisomères)

Symétriques par réflexion dans un miroir ?

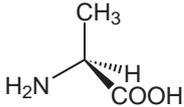
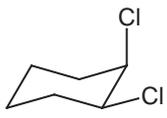
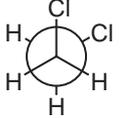
- Oui \Rightarrow Énantiomères
- Non \Rightarrow Diastéréoisomères

Annexe C

Chiralité, activité optique et critères de symétrie

Le chapitre 2 s'est attaché à dégager des critères opératoires permettant de prévoir dans quelles situations chiralité et activité optique se manifestaient. Dans le chapitre 2, les molécules sont envisagées comme statiques ; dans ces conditions, il est facile d'imaginer que des critères de symétrie permettent d'effectuer des classements. Le chapitre 3 a cependant montré que les mouvements moléculaires étaient incessants, suggérant qu'une molécule "symétrique" puisse adopter en réalité de nombreuses conformations asymétriques. Ce complément précise l'origine des raisonnements effectués au chapitre 2 à la lumière des contenus du chapitre 3.

Une molécule donnée évolue aléatoirement d'une conformation à une autre. À moins que la conformation adoptée à un instant donné présente un élément de symétrie tel qu'un plan ou un centre de symétrie, toute molécule est instantanément chirale à l'échelle individuelle ; elle contribue ainsi au pouvoir rotatoire spécifique représentatif d'une population contenant environ $6 \cdot 10^{23}$ molécules (Table C.1).

Molécule			
Chiralité instantanée	Oui	Oui	Oui
Activité optique	Oui	Oui	Oui
Contribution individuelle au pouvoir rotatoire spécifique	$\delta\alpha_i$	$\delta\alpha'_i$	$\delta\alpha''_i$

TAB. C.1 – Analyse de la chiralité instantanée de trois molécules : alanine ; cis-1,2-dichlorocyclohexane ; dichloro-1,2-éthane.

Deux molécules instantanément énantiomères apportent des contributions individuelles opposées au pouvoir rotatoire spécifique (Table C.2).

Le pouvoir rotatoire spécifique est la somme des contributions individuelles. Dans un mélange racémique, les contributions s'annulent deux à deux (Figure C.1).

Dans le chapitre 2, l'existence d'un plan ou d'un centre de symétrie dans l'écriture d'une espèce chimique ne doit pas être interprété comme fournissant une information quant à la géométrie de l'ensemble des molécules présentes en solution. Aucun conformère stable du cis-1,2-dichlorocyclohexane ne présente ainsi de plan de symétrie. Le critère de symétrie s'applique à une espèce chimique "moyenne" et traduit en fait l'existence

Molécule			
Contribution individuelle au pouvoir rotatoire spécifique	$-\delta\alpha_i$	$-\delta\alpha'_i$	$-\delta\alpha''_i$

TAB. C.2 – Analyse de la chiralité instantanée des énantiomères des molécules représentées dans la table (C.1)

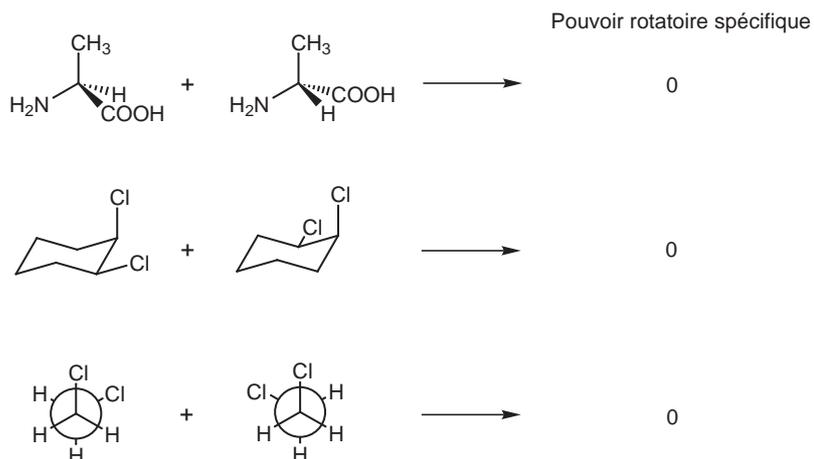


FIG. C.1 – Anulation des contributions au pouvoir rotatoire par compensation.

de quantités identiques des différents conformères énantiomères présents. Le pouvoir rotatoire des solutions qui somme sur la totalité des conformères présents est alors nul quoique l'essentiel des molécules présentes en solution présentent une activité optique individuelle (Figure C.2).

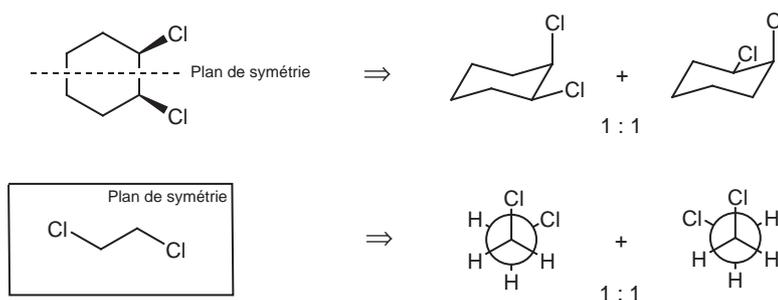


FIG. C.2 – Implications de la symétrie sur les proportions d'énantiomères.

Annexe D

Raisonner à l'aide de diagrammes d'énergie en chimie organique

En chimie organique, on utilise très souvent des diagrammes d'énergie lorsqu'il s'agit d'évaluer l'influence de facteurs expérimentaux sur les aspects thermodynamique et cinétique d'une réaction.

D.1 Notion de diagramme d'énergie

Toute réaction chimique est assimilable à une redistribution d'électrons entre les noyaux des atomes impliqués dans la réaction. Dans un mécanisme SN2 par exemple (Figure D.1), le doublet non liant initialement localisé sur le nucléophile Y^- est responsable de la formation de la liaison $Y - C$, les deux électrons de la liaison $C - X$ se retrouvent finalement portés comme doublet non liant par le nucléofuge X^- . Cette réorganisation est associée à des changements de géométrie qui provoquent des distorsions moléculaires : une barrière d'activation est associée au passage des réactifs aux produits (*et vice versa*). Lorsque la réaction a lieu dans un solvant, il y a lieu de tenir compte de la réorganisation du cortège de solvation qui intervient lors de la réaction chimique : réactifs et produits ne sont pas en effet solvatés de la même manière.

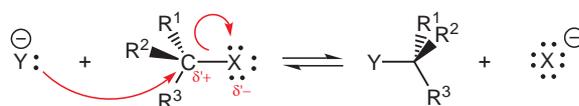


FIG. D.1 – Le mécanisme SN2 de substitution nucléophile sur un dérivé halogéné.

Considérons l'ensemble des atomes impliqués dans la réaction chimique. Dans le cas de la SN2, il s'agit des atomes du dérivé halogéné, du nucléophile et des molécules de solvant impliquées dans le cortège de solvation. Les états \mathcal{R} ="Réactifs" (RX , Y^- , n molécules de solvant) et \mathcal{P} ="Produits" (RY , X^- , n molécules de solvant) constituent deux minima locaux d'énergie libre vis-à-vis des déformations moléculaires. Toute distorsion des états \mathcal{R} et \mathcal{P} les éloigne de leurs minima $CR_{\mathcal{R}}^{eq}$ et $CR_{\mathcal{P}}^{eq}$ en introduisant le mode de déformation impliqué dans la réaction chimique considérée, appelé coordonnée réactionnelle et noté CR . En première approximation, on peut considérer que la réponse de chacun de ces états vis-à-vis d'un certain type de distorsion (élongation de liaison, rotation autour d'une liaison, ...) est analogue à celle d'un ressort étiré : elle varie comme

le carré de la distance à l'équilibre.¹ On peut ainsi écrire l'enthalpie libre standard de l'état des réactifs comme $G_{\mathcal{R}}^0(CR) = \frac{1}{2}k_{\mathcal{R}}(CR - CR_{\mathcal{R}}^{eq})^2$ et celui de l'état des produits comme $G_{\mathcal{P}}^0(CR) = \frac{1}{2}k_{\mathcal{P}}(CR - CR_{\mathcal{P}}^{eq})^2$. Au cours de la réaction chimique, l'enthalpie libre standard des atomes impliqués dans la réaction augmente tout d'abord de l'état des réactifs de coordonnées $(CR_{\mathcal{R}}^{eq}, G_{\mathcal{R}}^{0,eq})$ vers un maximum qui correspond à l'intersection des deux paraboles précédentes $G^0(CR)$: on atteint ainsi l'état de transition de coordonnées $(CR^{\ddagger}, G^{0,\ddagger})$. La variation d'enthalpie libre standard s'identifie ici à l'enthalpie libre standard d'activation de la réaction $\Delta_r G^{0,\ddagger}$. La réorganisation des atomes se poursuit ensuite et l'on redescend vers l'état des produits de coordonnées $(CR_{\mathcal{P}}^{eq}, G_{\mathcal{P}}^{0,eq})$ (Figure D.2).

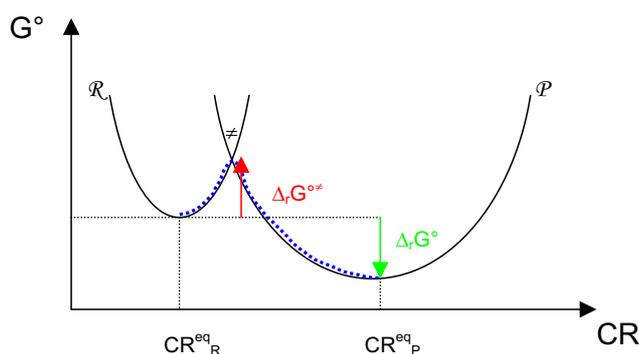


FIG. D.2 – Diagramme d'énergie libre associé à la réalisation d'une substitution nucléophile selon un mécanisme SN2.

D.2 Application à l'influence de paramètres sur la compétition SN1/SN2

Les diagrammes du type représenté sur la Figure D.2 permettent de retrouver facilement certains résultats vus dans le paragraphe 5.1.4.

La Figure D.3 analyse l'influence du nucléofuge dans le cas des substitutions nucléophiles obéissant à des mécanismes SN1 et SN2. Dans les deux cas, on constate que la stabilisation de X^- diminue la barrière d'activation : la réaction est d'autant plus rapide que X^- est meilleur nucléofuge.

Ce même type de diagramme permet d'analyser l'influence de l'encombrement stérique exercé par les radicaux hydrogencarbonés portés par le site électrophile. L'encombrement stérique ralentit les réactions de substitution nucléophile par l'augmentation de la hauteur des barrières d'activation. On constate par ailleurs que la SN1 devient favorisée vis-à-vis de la SN2 lorsque l'encombrement stérique autour de l'atome de carbone porteur de l'atome d'halogène X est très important (cas des dérivés halogénés tertiaires) (Figure D.4).

¹L'énergie potentielle E_p d'un ressort est égale à $\frac{1}{2}k\Delta x^2$ où k désigne la constante de raideur et Δx l'allongement du ressort.

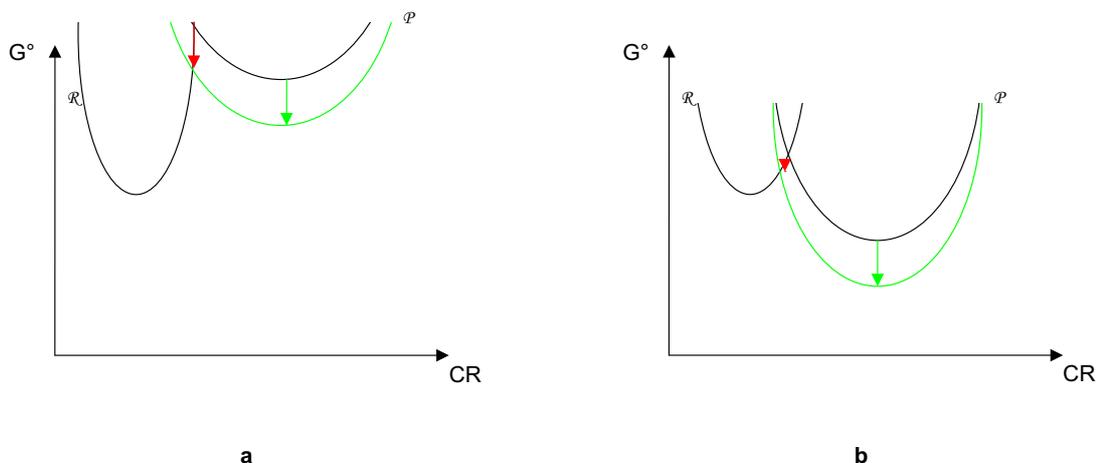


FIG. D.3 – Influence de la stabilisation du nucléofuge sur la cinétique d’une substitution nucléophile obéissant à un mécanisme SN1 (**a**) ou SN2 (**b**). Les états \mathcal{R} sont identiques en **a** et en **b** (RX , Y^- , n molécules de solvant). En revanche, l’état produit \mathcal{P} est distinct dans les deux situations envisagées. L’étape cinétiquement déterminante est la formation du carbocation lors d’une SN1 ; $\mathcal{P}=(R^+, X^-, Y^-, n$ molécules de solvant). Il est haut en énergie (un carbocation est instable) et la constante de raideur $k_{\mathcal{P}}$ est faible (l’encombrement stérique est faible en environnement trigonal de sorte que l’énergie ne varie pas beaucoup avec une déformation moléculaire amenant à adopter une géométrie tétraédrique). Dans le cas de la SN2, $\mathcal{P}=(RY, X^-, n$ molécules de solvant). Cet état est plus bas en énergie que dans la situation de la SN1. La constante de raideur $k_{\mathcal{P}}$ est en revanche plus grande que dans le cas précédent (l’encombrement stérique est plus important en environnement tétraédrique de sorte que l’énergie varie plus avec une déformation moléculaire amenant à adopter une géométrie bipyramide trigonale). Dans les deux situations représentées en **a** et en **b**, la stabilisation du nucléofuge abaisse le minimum de la parabole associée au produit \mathcal{P} et, par voie de conséquence la hauteur de la barrière d’activation pour passer des réactifs aux produits.

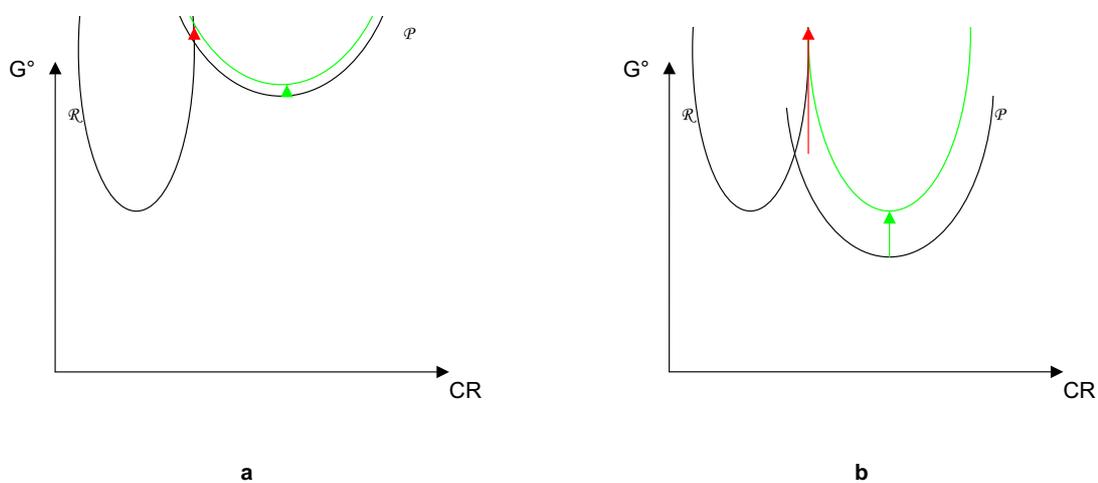


FIG. D.4 – Influence de l'encombrement stérique sur la cinétique et la nature du mécanisme d'une substitution nucléophile. Pour simplifier, on suppose ici que l'encombrement stérique n'affecte que les produits; le raisonnement complet mène au même résultat. L'augmentation de l'encombrement stérique déstabilise les produits d'autant plus que la congestion stérique y est importante. La déstabilisation est ainsi plus importante dans le cas de la SN2 (**b**; environnement tétraédrique dans RY) que dans celui de la SN1 (**a**; environnement trigonal dans le carbocation R^+). De même, l'augmentation de la constante de raideur k_P du fait de l'augmentation de l'encombrement stérique est plus importante dans le cas de la SN2 que dans celui de la SN1. On constate ainsi qu'il existe un seuil d'encombrement stérique au delà duquel l'enthalpie libre d'activation de la SN1 est plus faible que celle de la SN2.

Annexe E

Premier complément au chapitre 2 : Ouverture des époxydes

Les éther-oxydes, de formule générale ROR', sont des espèces chimiques structurellement apparentées aux fonctions monovalentes (Figure E.1).

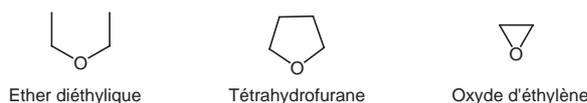


FIG. E.1 – Exemples d'éther-oxydes.

Les éther-oxydes sont cependant généralement peu réactifs (en absence de catalyse acide, faibles caractères nucléophile et électrophile comme les alcools, en revanche pas de proton acide). Cette relative inertie détermine leur utilisation en tant que solvants en chimie organique (éther diéthylique ou tétrahydrofurane par exemple).

Dans la famille des éther-oxydes, les époxydes, tels que l'oxyde d'éthylène, présentent une forte réactivité vis-à-vis des réactifs nucléophiles, liée à la tension du cycle à trois centres qui le définit. Cette caractéristique en fait d'importants intermédiaires de synthèse. On illustre ici leur réactivité au travers de l'ouverture du cycle par l'eau, en milieu acide ou en milieu basique.

E.1 Ouverture des époxydes en milieu acide

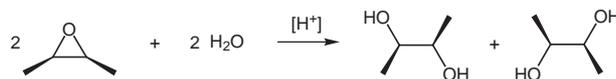


FIG. E.2 – Bilan de l'ouverture des époxydes en milieu acide.

La transformation est réalisée en présence d'une quantité catalytique d'acide. On observe expérimentalement que la réaction d'ouverture des époxydes en milieu acide est stéréosélective; le groupe hydroxyle rentre à l'opposé de l'atome d'oxygène du cycle époxyde.

Le mécanisme est semblable à celui de la déshydratation intermoléculaire des alcools pour donner des éther-oxydes, les étapes étant suivies en sens inverse.

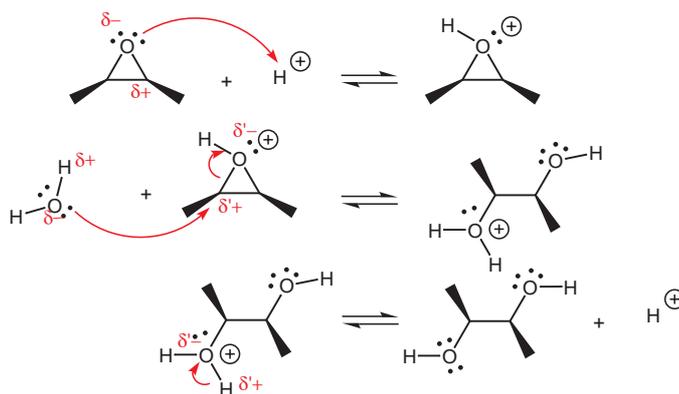


FIG. E.3 – Mécanisme de l'ouverture des époxydes en milieu acide. Première étape : Protonation de l'éther-oxyde; Deuxième étape : Substitution nucléophile de l'eau sur l'éther-oxyde protoné. Mécanisme SN_2 . Etape cinétiquement déterminante; Troisième étape : Déprotonation de l'alcool.

Remarque L'attaque de l'eau peut survenir sur chacun des deux atomes de carbone du cycle de l'époxyde lors de la deuxième étape. Dans le cas le plus général, les proportions relatives des deux stéréoisomères formés sont différentes du fait des environnements distincts.

E.2 Ouverture des époxydes en milieu basique

La transformation est réalisée en présence d'une quantité catalytique de base. Comme en milieu acide, on observe expérimentalement que l'ouverture des époxydes en milieu basique est stéréosélective; le groupe hydroxyle rentre à l'opposé de l'atome d'oxygène du cycle époxyde (Figure E.4). Le mécanisme implique deux étapes. L'étape essentielle

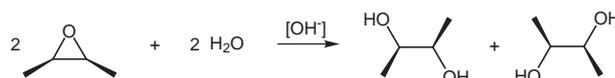


FIG. E.4 – Bilan de l'ouverture des époxydes en milieu basique.

est une substitution nucléophile SN_2 (Figure E.5).

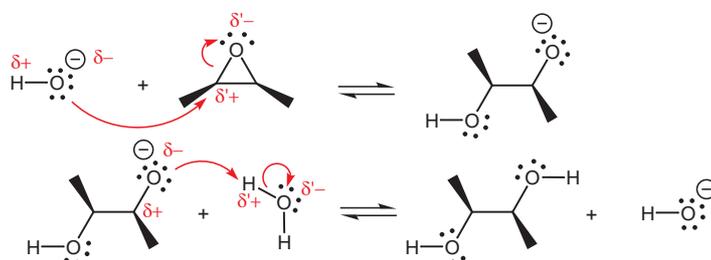


FIG. E.5 – Mécanisme de l'ouverture des époxydes en milieu basique. Première étape : Substitution nucléophile de l'ion hydroxyde sur l'époxyde. Mécanisme SN_2 . Etape cinétiquement déterminante; Seconde étape : Réaction acido-basique. Protonation de l'alkoolate et régénération de l'ion hydroxyde.

Remarque Là-encore, l'attaque de l'eau peut survenir sur chacun des deux atomes de carbone du cycle de l'époxyde lors de la première étape. Dans le cas le plus général, les proportions relatives des deux régioisomères formés sont différentes.

Annexe F

Deuxième complément au chapitre 2 : Les alcynes

F.1 Définition

Les alcynes sont les hydrocarbures à chaîne ouverte de formule générique C_nH_{2n-2} (n entier naturel supérieur ou égal à 2) contenant une triple liaison $C \equiv C$. Par extension, on appelle dérivé acétylénique toute espèce chimique contenant au moins une triple liaison $C \equiv C$. On appelle alcynes vrais ceux dont au moins l'un des atomes de carbone de la triple liaison porte un atome d'hydrogène.

Les dérivés acétyléniques sont peu représentés dans la nature.

F.2 Caractéristiques physiques

Les deux liaisons π de la triple liaison $C \equiv C$ résultent du recouvrement latéral deux à deux entre les orbitales $2p_x$ et $2p_y$ des deux atomes de carbone impliqués dans la triple liaison (Figure F.1). Les environnements géométriques des deux atomes de carbone impliqués dans la triple liaison sont ainsi linéaires.

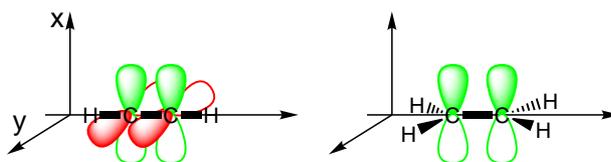


FIG. F.1 – La liaison multiple dans les alcynes (exemple : l'acétylène) et dans les alcènes (exemple : l'éthylène).

L'existence de deux liaisons π détermine un recouvrement latéral plus important que dans les alcènes correspondants :

- La longueur d'une triple liaison $C \equiv C$ est plus courte que la double liaison $C = C$ (120 pm au lieu de 135 pm),
- Quoique demeurant moins stable qu'une liaison simple, une liaison π est plus stable dans un alcyne que dans un alcène du fait du recouvrement latéral plus important des orbitales atomiques $2p$ consécutif au raccourcissement de la liaison $C - C$.

Les températures de changement d'état des alcynes sont voisines de celles des alcènes correspondants. Cependant, la triple liaison $C \equiv C$ est moins polarisable que la double

liaison $C = C$; le volume sur lequel les électrons de la liaison multiple sont délocalisés est en effet plus petit dans le cas des alcynes du fait de la longueur de liaison plus faible ainsi que de la plus grande stabilité des liaisons π . Les interactions de van der Waals entre molécules d'alcynes sont donc plus faibles qu'entre molécules d'alcènes.

F.3 Présentation générale de la réactivité des alcynes

La réactivité des alcynes possède de nombreux traits communs avec celle des alcènes. La présence de liaisons π leur confère une aptitude aux additions électrophiles. Cependant les alcynes s'avèrent moins réactifs que les alcènes en raison de la plus grande stabilité de leur liaison π (Figure F.2).

Dans le cas des alcynes vrais, l'électronégativité d'un atome de carbone en environnement linéaire est suffisante pour leur conférer un caractère acide (polarisation de la liaison $C - H$) (Figure F.2). Les bases conjuguées des alcynes vrais $R - C \equiv C^-$ se comportent comme des nucléophiles. Tout comme des dérivés organo-métalliques, elles réagissent avec des dérivés halogénés pour donner des alcynes disubstitués, et avec des dérivés carbonylés pour donner des alcools.

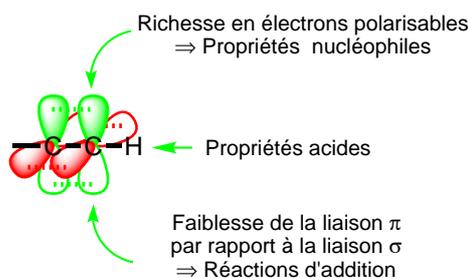


FIG. F.2 – Présentation générale de la réactivité des alcynes.

F.4 Manifestations de la nucléophilie des alcynes

Il s'agit de réactions d'addition dans lesquelles un alcyne réagit tout d'abord comme nucléophile avec une espèce chimique électrophile. On retrouve les mêmes réactifs qu'avec les alcènes.

F.4.1 Addition des dihalogènes X_2

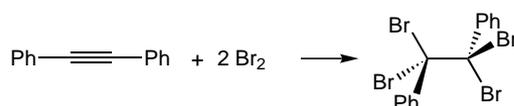


FIG. F.3 – Exemple d'addition de dibrome sur un alcyne.

L'addition des deux molécules de dibrome s'effectue en quatre étapes (Figures F.5 et F.6). L'addition de la première molécule de dibrome s'effectue en deux étapes de façon similaire à celle des alcènes; les réactions sont cependant plus lentes. Les deux étapes suivantes sont identiques à celles observées lors de l'addition du dibrome sur les alcènes.

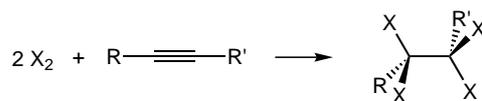


FIG. F.4 – Bilan de la réaction d'addition d'un dihalogène X_2 sur un alcyne. Deux atomes d'halogène s'additionnent sur chacun des deux atomes de carbone porteurs de la double liaison.

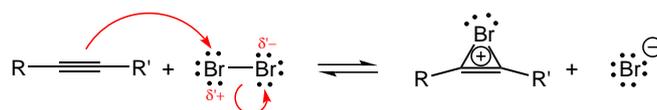


FIG. F.5 – Première étape du mécanisme : Formation de l'ion intermédiaire bromonium. Lors de cette étape, les électrons de la triple liaison induisent la polarisation de la liaison simple du dihalogène, déterminant ainsi l'attaque nucléophile de l'alcyne sur le site électrophile instantanément formé.

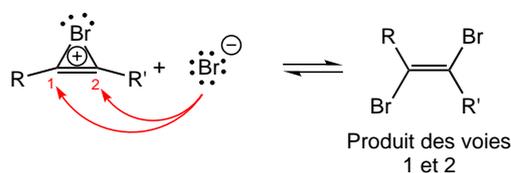


FIG. F.6 – Seconde étape du mécanisme : Réaction de l'ion bromure sur l'ion intermédiaire bromonium. L'attaque de l'ion bromure peut s'effectuer sur les deux sites 1 et 2. Les proportions relatives p_1 et p_2 des deux produits formés 1 et 2 dépendent de facteurs énergétiques tels que l'encombrement stérique, ... Ces deux attaques en anti ne débouchent cependant que sur la formation que d'un seul produit.

F.4.2 Addition de l'eau

Tout comme dans le cas des alcènes, l'addition d'eau sur la triple liaison doit être catalysée. On peut utiliser des ions mercuriques Hg^{2+} par exemple (Figures F.7 et F.8).

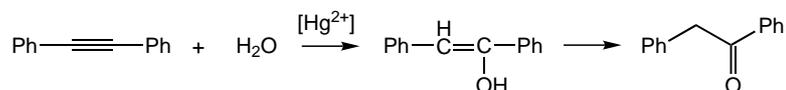


FIG. F.7 – Exemple d'addition de l'eau sur un alcyne.

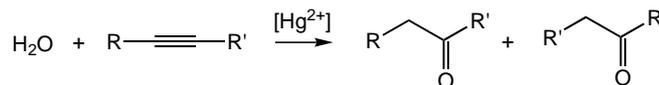


FIG. F.8 – Au bilan, l'addition d'eau sur les alcynes donne accès à des dérivés carbonylés.

Le mécanisme implique dans un premier temps la formation d'un complexe alcyne- Hg^{2+} (Figure F.9).

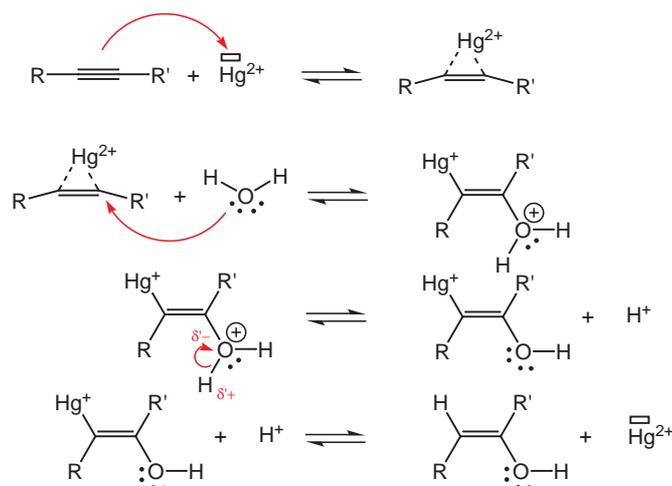


FIG. F.9 – Mécanisme de l'addition d'eau sur les alcynes catalysée par l'ion mercurique Hg^{2+} . L'énol obtenu au cours de la dernière étape se transforme en dérivé carbonylé selon un mécanisme présenté au paragraphe 7.5.1.

F.4.3 Autres additions sur la triple liaison

Hydrogénation catalytique des alcynes

Dans les conditions opératoires classiquement utilisées, les réactions d'addition de dihydrogène sur les alcynes sont thermodynamiquement favorisées. La réalisation des transformations correspondantes nécessite cependant l'emploi d'un catalyseur, le plus souvent métallique (exemples : nickel, platine ou palladium).

Contrairement aux autres réactifs s'additionnant sur la triple liaison, le dihydrogène est plus réactif vis-à-vis des triples liaisons que vis-à-vis des doubles liaisons. Il est donc possible d'obtenir sélectivement des alcènes par hydrogénation sélective d'alcynes dans certains cas. L'expérience montre alors que l'addition du dihydrogène est stéréosélective. Elle s'effectue en syn, c'est-à-dire que les deux atomes d'hydrogène rentrent par la même face de la triple liaison ; il s'agit d'une cis-addition.

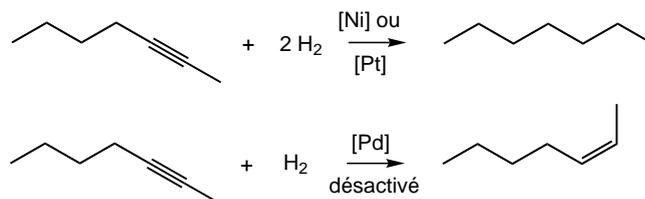


FIG. F.10 – Hydrogénations catalytiques d'alkyne. L'utilisation d'un catalyseur désactivé permet d'obtenir l'alcène intermédiaire.

Le mécanisme d'hydrogénation des alcynes est similaire à celui mis en œuvre lors de l'hydrogénation des alcènes.

Réduction des alcynes par les métaux dissous

Il est possible d'obtenir des solutions d'électrons solvatés lorsqu'on dissout des alcalins comme le sodium dans l'ammoniac liquide à basse température. Ces électrons

peuvent agir comme réducteurs sur les alcynes disubstitués. On obtient ainsi des alcènes de stéréochimie trans (Figure F.11).

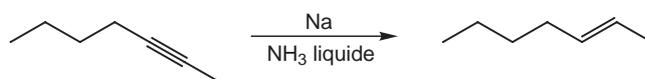


FIG. F.11 – Réduction d'un alcyne disubstitué par le sodium dans l'ammoniac liquide.

Annexe G

Troisième complément au chapitre 2 : Le benzène et ses dérivés

G.1 Le caractère aromatique

Les “aromatiques” tirent leur nom de leur odeur caractéristique (Figure G.1).¹



FIG. G.1 – Un exemple d’hydrocarbure aromatique : le benzène.

Vis-à-vis des alcènes, les “aromatiques” présentent une réactivité originale pour des molécules qui contiennent des doubles liaisons $C = C$:

- Les réactions d’addition sont plus rares et plus difficiles qu’avec les alcènes. Br_2 , H_2O et HCl ne donnent pas de réaction d’addition sur le benzène. H_2 réagit mais difficilement (Figure G.2),

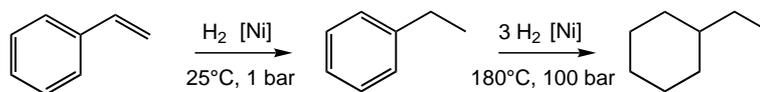


FIG. G.2 – L’hydrogénation des aromatiques impose des conditions expérimentales plus exigeantes que celle des alcènes. Il est nécessaire d’appliquer des températures et pressions élevées pour hydrogéner le cycle aromatique alors que des conditions expérimentales plus douces suffisent pour hydrogéner la double liaison exocyclique isolée.

- Les réactions de substitution sont en revanche faciles et variées (alors qu’elles sont inexistantes dans le cas des alcènes) (Figure G.3),
- Les aromatiques sont des molécules thermiquement très stables,
- Les réactions d’oxydo-réduction sont rares et difficiles (Figure G.4).

¹De nombreux aromatiques présentent une toxicité aiguë. Le terme le plus simple, le benzène, provoque des leucémies chez l’homme. Il est donc déconseillé d’en respirer les vapeurs.

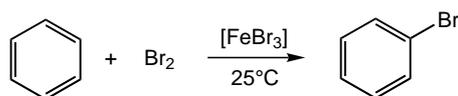


FIG. G.3 – Le dibrome donne avec le benzène une réaction de substitution, et non une réaction d'addition.

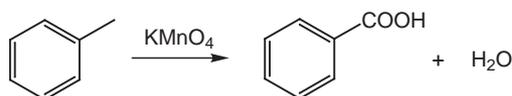


FIG. G.4 – L'oxydation du toluène par le permanganate de potassium provoque l'oxydation de la chaîne alkyle latérale ($\text{CH}_3 \rightarrow \text{COOH}$) mais n'affecte pas le cycle aromatique.

Les molécules aromatiques ont en commun une structure *cyclique*, *plane* et *conjuguée*. Chaque atome du cycle (carbone ou hétéroatome) contribue par une orbitale p à un système délocalisé de type π contenant $4n+2$ électrons (Figure G.5).

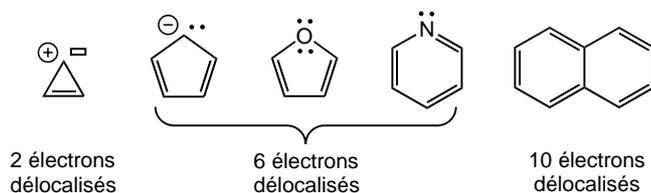


FIG. G.5 – Exemples de molécules aromatiques. Il faut remarquer que $4n + 2$ n'est pas nécessairement égal au nombre d'atomes contenus dans le cycle.

Les dérivés aromatiques sont abondamment représentés dans la nature (Figure G.6).

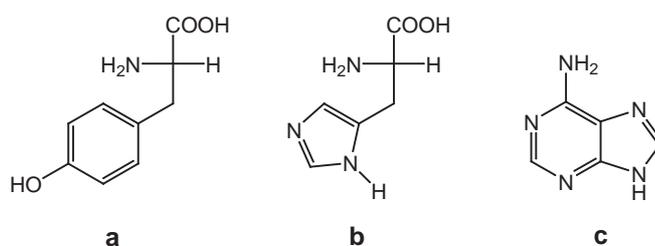


FIG. G.6 – Exemples de molécules naturelles présentant un motif aromatique. **a** : tyrosine ; **b** : histidine ; **c** : adénine.

Dans la suite, on s'intéresse aux molécules aromatiques dont le cycle aromatique, unique, ne contient que des atomes de carbone et d'hydrogène. Le benzène et ses dérivés monosubstitués sont utilisés comme illustration.

G.2 Caractéristiques physiques

Le benzène est un liquide volatil. Comme de nombreux aromatiques, le benzène est un excellent solvant apolaire aprotique.

Le benzène est un hexagone régulier : la longueur des six liaisons carbone-carbone est de 140 pm, intermédiaire entre celle des liaisons simples (155 ppm) et doubles (135 ppm).

Le benzène est une molécule stabilisée par aromaticité. Cette stabilisation est évaluée par l'énergie de résonance qui compare l'enthalpie standard du benzène avec celle d'une référence hypothétique de même structure mais dans laquelle les six électrons π appartiendraient à trois doubles liaisons localisées. Il est possible d'évaluer cette énergie de résonance en effectuant des expériences de calorimétrie destinées à déterminer, par exemple, les enthalpies standard d'hydrogénation du cyclohexène et du benzène (Figure G.7).

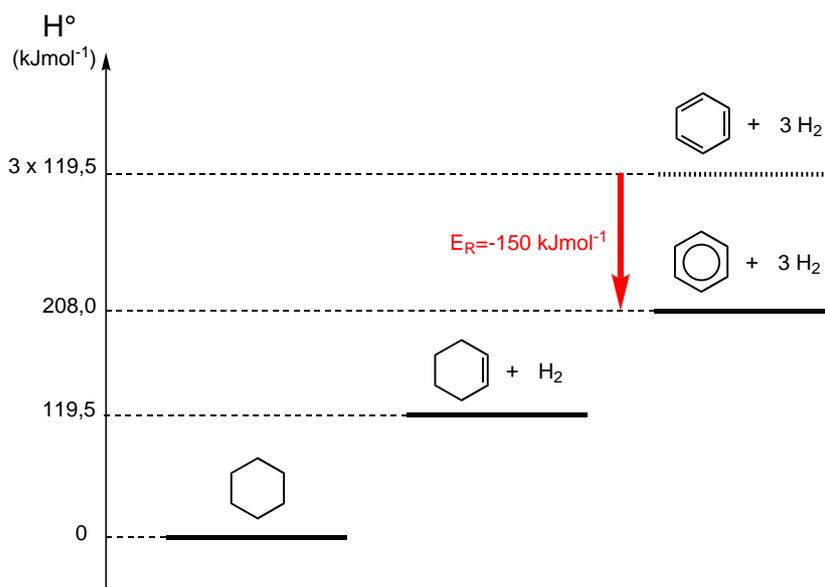


FIG. G.7 – L'enthalpie d'hydrogénation du cyclohexène à 298 K et 1 bar est égale à $-119,5 \text{ kJmol}^{-1}$; un bon ordre de grandeur de l'enthalpie d'hydrogénation de la référence hypothétique du benzène contenant trois doubles liaisons localisées dans un cycle contenant six atomes de carbone est ainsi $3 \times -119,5 = -358,5 \text{ kJmol}^{-1}$. L'enthalpie d'hydrogénation du benzène à 298 K et 1 bar est quant à elle égale à $-208,0 \text{ kJmol}^{-1}$. L'énergie de résonance qui mesure ici la stabilisation associée à l'aromaticité vaut ainsi : $-358,5 + 208,0 = -150,5 \text{ kJmol}^{-1}$.

L'aromaticité implique plus que la seule délocalisation des électrons. Ainsi l'énergie de résonance du cyclohexadiène contenant deux liaisons π conjuguées n'est seulement que $-7,5 \text{ kJmol}^{-1}$. Le surcroît de stabilité observé dans les molécules aromatiques implique à la fois la conjugaison, le caractère cyclique et plan, et le nombre d'électrons délocalisés (voir paragraphe 3.2.4).

G.3 Présentation générale de la réactivité du benzène et de ses dérivés

Tout comme les dérivés éthyléniques, les aromatiques possèdent un caractère nucléophile grâce aux électrons appartenant au système électronique π ; ils réagiront vis-à-vis des électrophiles (Figure G.8).

La stabilisation électronique liée à l'aromaticité excède le déficit énergétique d'une liaison π vis-à-vis d'une liaison σ qui était responsable de l'observation des réactions d'addition pour les dérivés éthyléniques. L'étape d'addition est ainsi suivie d'une élimination dans le cas des molécules aromatiques (Figure G.8).

Au bilan, la réactivité des molécules aromatiques est dominée par les réactions de “substitution” (addition-élimination) électrophile.

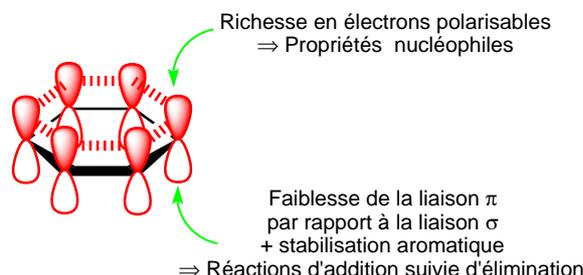


FIG. G.8 – Présentation générale de la réactivité du benzène et de ses dérivés.

G.4 Manifestations de la nucléophilie du benzène

Il s'agit de séquences addition-élimination dans lesquelles un aromatique réagit comme nucléophile avec une espèce chimique électrophile (Figures G.9 et G.10).

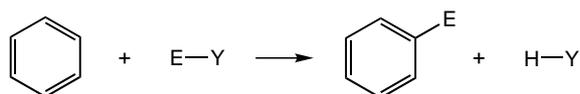


FIG. G.9 – Bilan des réactions d'addition-élimination sur le benzène et sur ses dérivés.

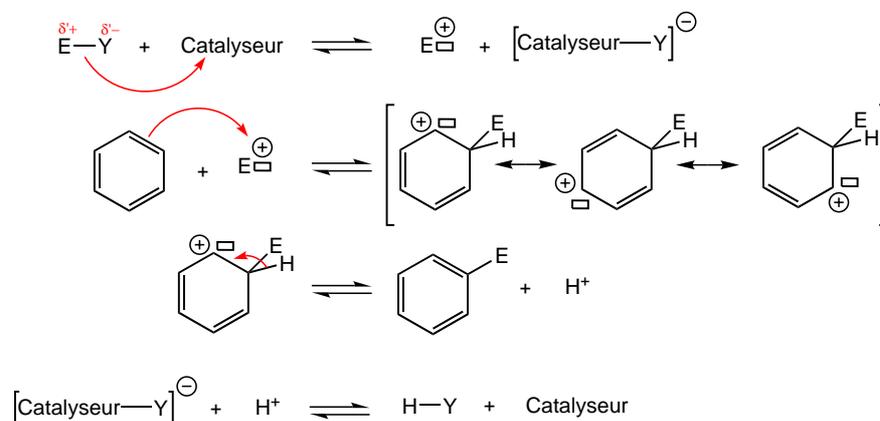


FIG. G.10 – Mécanisme général des réactions d'addition-élimination sur le benzène et sur ses dérivés. La première étape fait intervenir un catalyseur qui assure l'activation de l'agent électrophile E^+ ; au cours de la deuxième étape, le noyau aromatique nucléophile attaque E^+ ; il se forme un carbocation intermédiaire (carbocation intermédiaire de Wheland). Cette deuxième étape est le plus souvent cinétiquement déterminante. Plusieurs structures électroniques limites peuvent être écrites pour cet intermédiaire. Un proton porté par le noyau aromatique est éliminé au cours de la troisième étape. C'est la stabilisation aromatique qui gouverne cette étape. Contrairement aux dérivés éthyléniques, on n'assiste pas ici à l'attaque du carbocation intermédiaire par le nucléophile Y^- formé lors de la première étape. Dans la quatrième et dernière étape, le proton libéré au cours de la troisième étape permet de régénérer le catalyseur.

G.4.1 Halogénations

Les réactions d'halogénéation permettent de synthétiser des dérivés monohalogénés du benzène (Figure G.11).

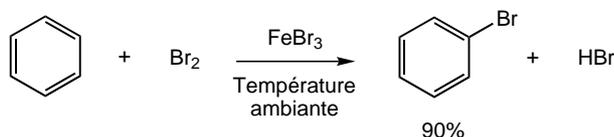


FIG. G.11 – Addition de dibrome sur le benzène catalysée par le bromure ferrique.

De façon générale, un acide de Lewis (AlCl_3 ou FeCl_3 pour Cl_2 , FeBr_3 pour Br_2 , ...) est utilisé comme catalyseur pour effectuer l'activation électrophile du dihalogène.

La réactivité des dihalogènes décroît selon : $\text{Cl}_2 > \text{Br}_2 > \text{I}_2$.

Tout comme le mécanisme générique (Figure G.10), le mécanisme impliqué ici comprend quatre étapes (Figure G.12).

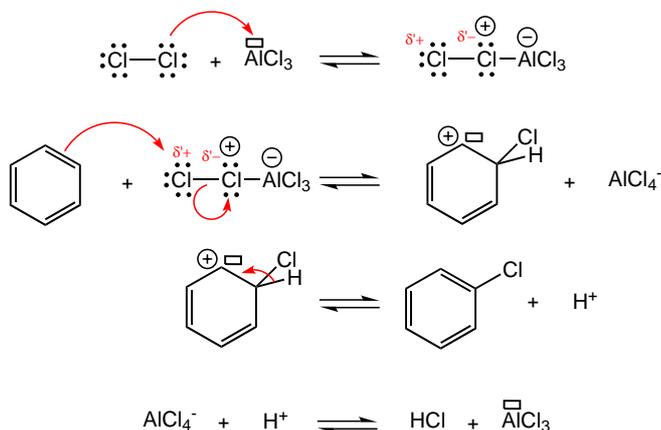


FIG. G.12 – Mécanisme de la substitution électrophile du dichlore sur le benzène catalysée par le trichlorure d'aluminium.

G.4.2 Nitrations

La nitration des aromatiques permet de synthétiser des dérivés nitro qui constituent des intermédiaires de synthèse importants (Figure G.13).

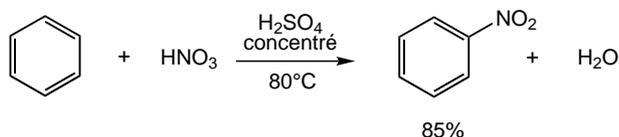


FIG. G.13 – Addition de l'acide nitrique sur le benzène. De façon générale, un acide est utilisé comme catalyseur pour effectuer l'activation électrophile de l'ion nitrate. Cette réaction est très exothermique. En absence de contrôle de la température, on peut observer la formation de dérivés polynitrés, potentiellement explosifs. Le nitrobenzène formé fournit par réduction l'aniline PhNH_2 qui est un intermédiaire de synthèse important en chimie organique et industrielle.

Le mécanisme comprend quatre étapes (Figure G.14).

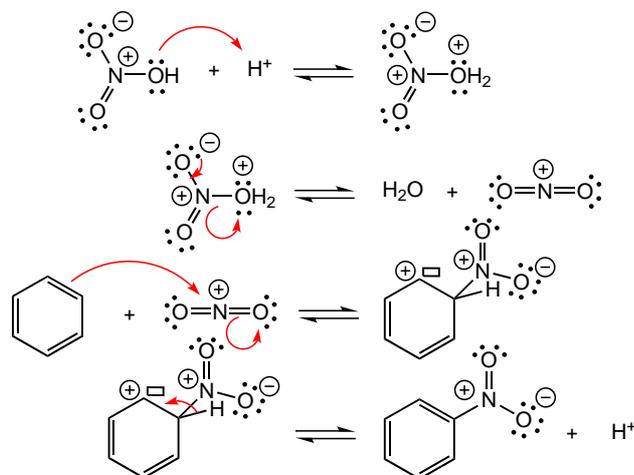


FIG. G.14 – Mécanisme de la substitution électrophile d'acide nitrique sur le benzène. L'ion nitronium formé intermédiairement est l'agent électrophile.

G.4.3 Sulfonations

Les réactions de sulfonation permettent d'introduire un groupement sulfonique acide sur les cycles aromatiques. Les acides sulfoniques formés sont très employés comme détergents.

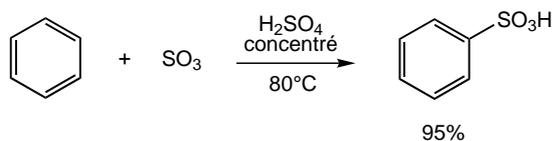


FIG. G.15 – Addition du trioxyde de soufre sur le benzène. L'acide sulfurique concentré peut être utilisé comme source de trioxyde de soufre.

Le mécanisme de substitution électrophile est éventuellement précédé de la formation du trioxyde de soufre à partir de l'acide sulfurique (Figures G.15 et G.16).

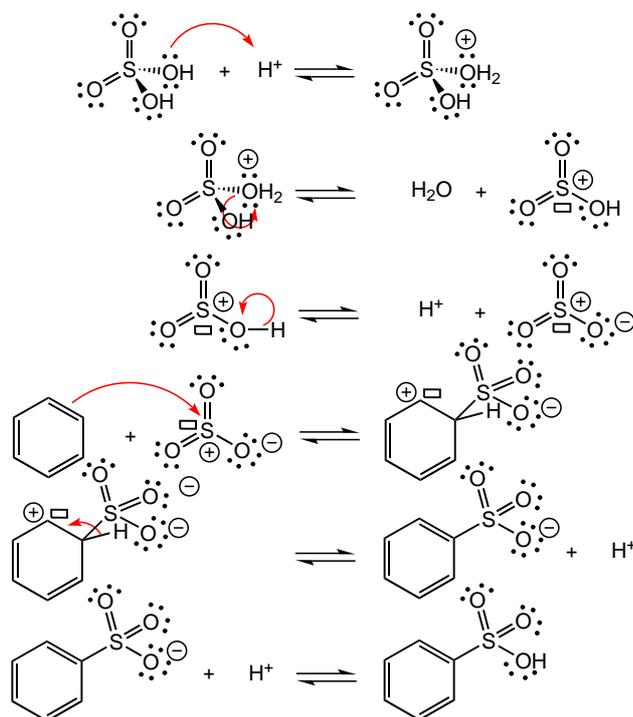


FIG. G.16 – Mécanisme de la substitution électrophile du trioxyde de soufre sur le benzène.

G.4.4 Alkylations de Friedel-Crafts

Les réactions d'alkylation de Friedel-Crafts sont utilisées pour introduire des radicaux hydrogénocarbonés sur les cycles aromatiques.

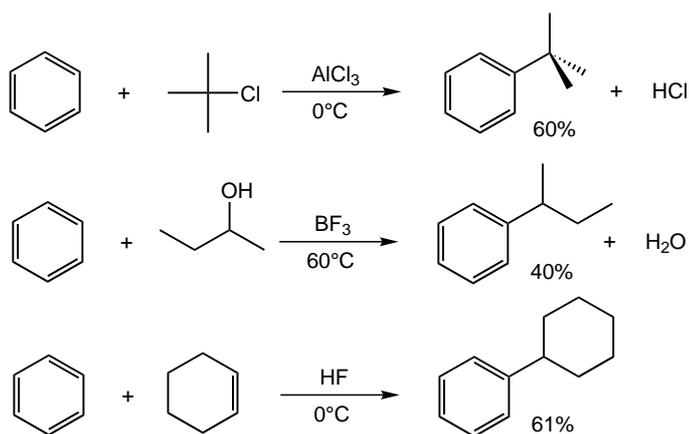


FIG. G.17 – Exemples d'alkylation de Friedel-Crafts sur le benzène.

Selon les conditions expérimentales, elles peuvent mettre en jeu des dérivés halogénés, des alcools ou des dérivés éthyléniques comme source de radicaux hydrogénocarbonés après activation par un acide de Lewis ou de Bronstedt (Figure G.17). Dans les conditions d'alkylation de Friedel-Crafts, il est difficile de s'arrêter au stade de la monoalkylation du noyau aromatique du fait de l'effet inductif donneur des substituants alkyle (*vide infra*).

Le mécanisme de substitution électrophile fait intervenir un carbocation comme agent électrophile (Figure G.18).

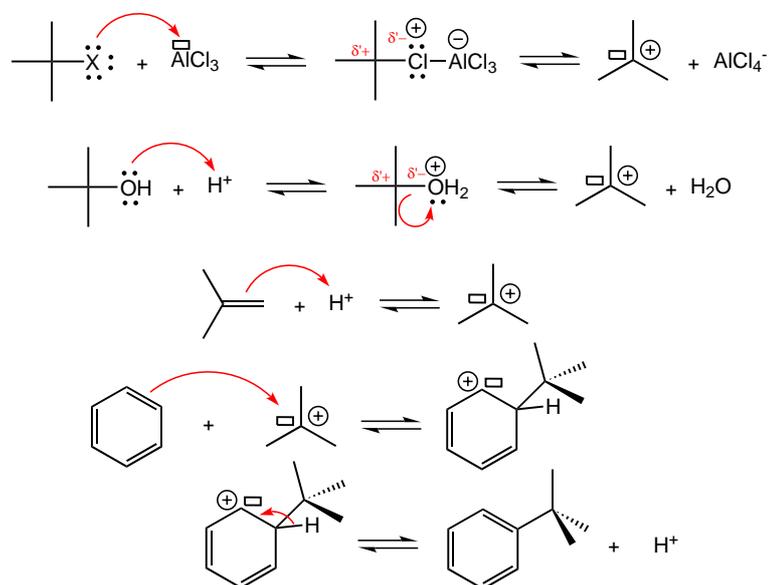


FIG. G.18 – Mécanisme de la substitution électrophile mise en jeu lors de l'alkylation de Friedel-Crafts sur le benzène. L'entité électrophile est un carbocation obtenu à partir du dérivé halogéné (catalyseur : $AlCl_3$ par exemple), à partir de l'alcool ou du dérivé éthylénique (par protonation).

Les produits obtenus correspondent à l'attente dans le cas où le carbocation intermédiairement formé est secondaire ou tertiaire. En revanche, dans le cas où le carbocation intermédiairement formé serait primaire, on observe souvent un réarrangement de carbocation (Figure G.19).

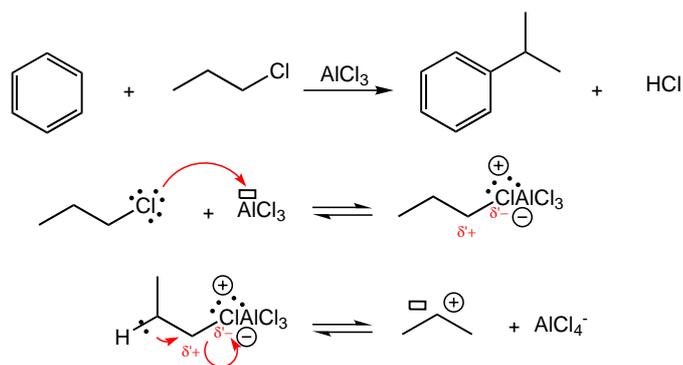


FIG. G.19 – Réarrangement de carbocation intervenant lors d'une alkylation de Friedel-Crafts avec un dérivé halogéné primaire sur le benzène. Le carbocation primaire intermédiairement formé se réarrange par migration d'hydrure pour donner un carbocation secondaire.

G.4.5 Acylations de Friedel-Crafts

Les réactions d'acylation de Friedel-Crafts sont employées pour synthétiser des dérivés carbonylés. Elles mettent en jeu des chlorures d'acyle ou des anhydrides d'acide activés par un acide de Lewis tel que le trichlorure d'aluminium (Figure G.20).

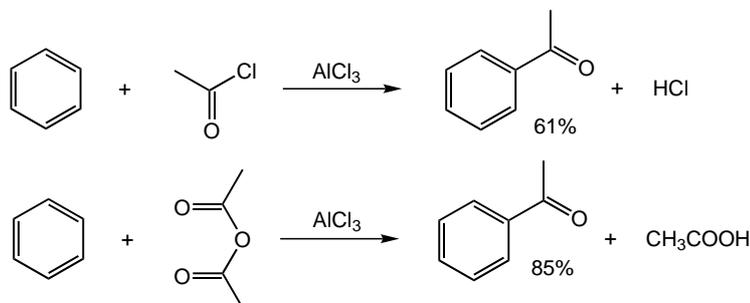


FIG. G.20 – Exemples d'acylation de Friedel-Crafts sur le benzène.

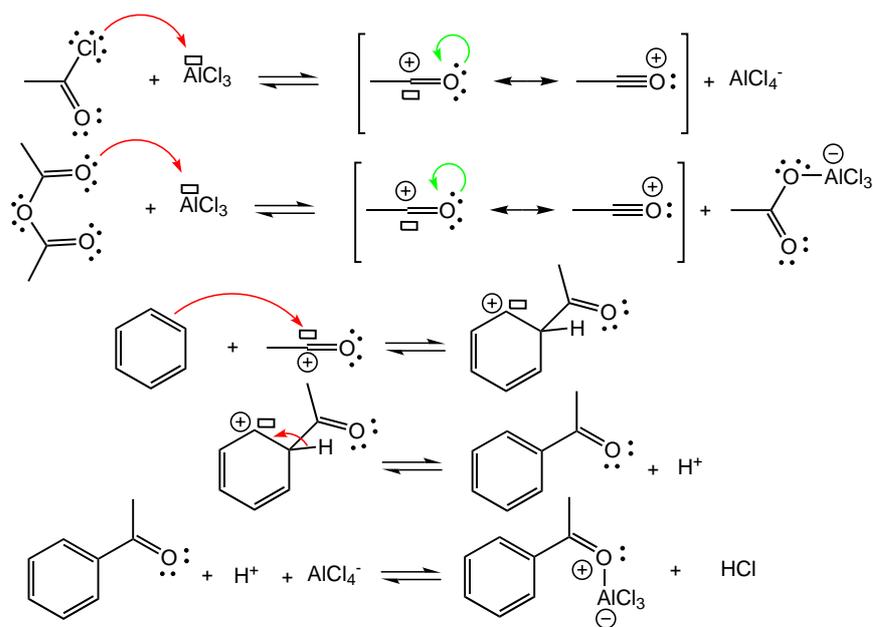


FIG. G.21 – Mécanisme de la substitution électrophile mis en jeu lors de l'acylation de Friedel-Crafts sur le benzène. L'entité électrophile est un carbocation acylium obtenu à partir du chlorure d'acyle ou de l'anhydride d'acide ; à la différence des carbocations mis en œuvre lors des alkylations de Friedel-Craft, le carbocation acylium ne subit jamais de réarrangement. L'acide de Lewis tel que $AlCl_3$ utilisé pour la formation du carbocation doit être utilisé en quantité stœchiométrique. Il se forme en effet un complexe entre $AlCl_3$ et le dérivé carbonylé qui est produit au cours de la réaction. Dans le cas où on utilise l'anhydride d'acide comme agent d'acylation, il se forme par ailleurs un complexe entre $AlCl_3$ et l'ion acétate. Contrairement à la réaction d'alkylation de Friedel-Crafts, l'acide de Lewis n'est donc pas utilisé en quantité catalytique. Une fois acylé, le cycle aromatique est désactivé vis-à-vis des réactions de substitution électrophile (*vide infra*). À l'opposé des réactions d'alkylation de Friedel-Crafts, il n'y a donc pas de risque de polyacylation du cycle aromatique.

L'entité électrophile est l'ion linéaire acylium de formule générale $R - C^+ = O$. Il est obtenu par réaction d'un acide de Lewis tel que le trichlorure d'aluminium avec un chlorure d'acyle ou avec un anhydride d'acide (Figure G.21).

G.5 Les réactions de substitution électrophile sur les dérivés monosubstitués du benzène

G.5.1 Position du problème

Lorsqu'un substituant est présent sur le cycle aromatique, l'introduction d'un nouveau substituant pose un problème de régiosélectivité. Il existe en effet quatre sites différents sur lequel le nouveau substituant peut réagir (Figure G.22).

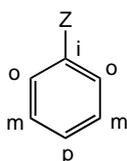


FIG. G.22 – Les quatre dénominations des positions relatives vis-à-vis du substituant Z dans un dérivé monosubstitué du benzène $Ph - Z$: une position ipso (i), deux positions ortho (o), deux positions méta (m), et une position para (p). La position ipso n'est pas réactive vis-à-vis des réactions de substitution électrophile dans la majorité des situations.

On se posera par ailleurs la question de la cinétique comparée de la réaction des dérivés monosubstitués du benzène vis-à-vis de celle du benzène prise en référence. On distinguera ainsi des substituants $-Z$ "activants", c'est-à-dire dont les dérivés $Ph - Z$ réagiront plus vite que le benzène vis-à-vis des substitutions électrophiles aromatiques, et des substituants $-Z$ "désactivants", c'est-à-dire dont les dérivés $Ph - Z$ réagiront moins vite que le benzène vis-à-vis de ces mêmes réactions.

G.5.2 Étude d'un exemple : la réaction de nitration

Vis-à-vis de la réaction de nitration, la vitesse de réaction des dérivés monosubstitués du benzène diminue dans l'ordre suivant : $Ph - NH_2 > Ph - OH > Ph - CH_3 > Ph - H > Ph - Cl > Ph - COOH > Ph - NO_2$. Les substituants $-NH_2$, OH , et $-CH_3$ sont ainsi activants, alors que les substituants $-Cl$, $-COOH$, $-NO_2$ sont désactivants.

Si la vitesse de réaction de nitration était la même vis-à-vis des trois sites ortho, méta et para, on attendrait $p_o=40\%$ de dérivé ortho nitré, $p_m=40\%$ de dérivé méta nitré, et $p_p=20\%$ de dérivé para nitré ; il y a en effet deux fois plus de sites ortho et méta, que de site para. Les écarts observés vis-à-vis de ces valeurs de référence permettent ainsi d'évaluer la réactivité comparée des trois types de sites ortho, méta et para dans les dérivés monosubstitués du benzène considérés. Le tableau suivant G.1 fournit les résultats expérimentaux représentatifs des trois catégories importantes de substituants du benzène.

Le tableau G.1 montre que la réaction de nitration sur les dérivés monosubstitués du benzène est régiosélective : la cinétique de réaction n'est pas identique sur les trois sites possibles d'attaque. À l'issue des études expérimentales, on distingue trois catégories de substituants Z lors des réactions de substitution électrophile aromatique :

- Z est activant et oriente en ortho et en para. On va trouver dans cette catégorie tous les substituants à effet inductif donneur tels que les substituants alkyle, ainsi

- que les substituants à effet mésomère donneur à l'exception des halogènes ($-NH_2$, $-OR, \dots$),
- Z est désactivant et oriente en méta. Il s'agit essentiellement de tous les substituants exerçant un effet attracteur, inductif ou mésomère, sur le cycle benzénique ($-COR$, $-COOH$, $-NO_2, \dots$),
 - Z est désactivant et oriente en ortho et en para. Cette catégorie inclut tous les halogènes ($-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$).

$Ph - Z$	p_o (%)	p_m (%)	p_p (%)	$p_o + p_p$ (%)
$Ph - OH$	40	2	58	98
$Ph - Cl$	31	<0.2	69	≈100
$Ph - NO_2$	5	93	2	7

TAB. G.1 – Proportions relatives des trois produits de mononitration de dérivés monosubstitués du benzène.

G.5.3 Interprétation

Les substitutions électrophiles aromatiques sont généralement réalisées sous contrôle cinétique : la transformation est stoppée avant l'équilibre thermodynamique et on récupère ainsi les produits qui se sont formés le plus rapidement. Pour discuter la nature des produits formés, il est donc nécessaire de rechercher l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme réactionnel. Dans les mécanismes, il s'agit de l'addition de l'entité électrophile sur le cycle aromatique (Figure G.10). L'interprétation des observations expérimentales passe donc par l'analyse des hauteurs des barrières d'activation $\Delta_r G^{\neq o}$ (les constantes cinétiques de réaction k sont proportionnelles à $\exp(-\frac{\Delta_r G^{\neq o}}{RT})$ dans le cadre de la théorie d'Eyring). Il faut donc comparer l'enthalpie libre standard d'activation associée au passage de l'état : dérivé monosubstitué du benzène + ion acylium, à l'état de transition menant à la formation du carbocation intermédiaire dit "de Wheland" (Figure G.10).

Mais à quoi ressemble l'état de transition, c'est-à-dire l'état d'enthalpie libre maximale entre réactifs et produits? Le postulat de Hammond suggère que l'état de transition possède une structure voisine de celle de l'état, réactif ou produit, le moins stable. Il s'agit ici du carbocation de Wheland, espèce instable comme tous les carbocations. En première approximation, on peut donc considérer que $\Delta_r G^{\neq o}$ sera de l'ordre de l'enthalpie libre standard de la réaction de formation du carbocation de Wheland.

De façon générale, il faut rechercher les espèces chargées pour discuter des enthalpies libres standard de réaction. Dans le cas considéré, il faut donc examiner la stabilité des carbocations de Wheland. Deux cas se présentent :

- Le carbocation de Wheland du dérivé monosubstitué est plus stable que celui du benzène. On a alors : $\Delta_r G^{\neq o}(Z) < \Delta_r G^{\neq o}(H)$, soit encore $k(Z) > k(H)$. Le substituant Z est alors activant,
- Le carbocation de Wheland du dérivé monosubstitué est moins stable que celui du benzène. On a alors : $\Delta_r G^{\neq o}(Z) > \Delta_r G^{\neq o}(H)$, soit encore $k(Z) < k(H)$. Le substituant Z est alors désactivant.

Du point de vue de la régiosélectivité, il s'agit de comparer les stabilités relatives des différents carbocations de Wheland pouvant se former lors de l'étape cinétiquement déterminante de la réaction de substitution électrophile. Sous contrôle cinétique, ce sont le (ou les) plus stable(s) qui se forme(nt), ce qui détermine l'orientation ortho, méta ou para.

Les Figures G.23 et G.24 illustrent respectivement ces raisonnements sur deux dérivés monosubstitués du benzène : le phénol et l'acétophénone.

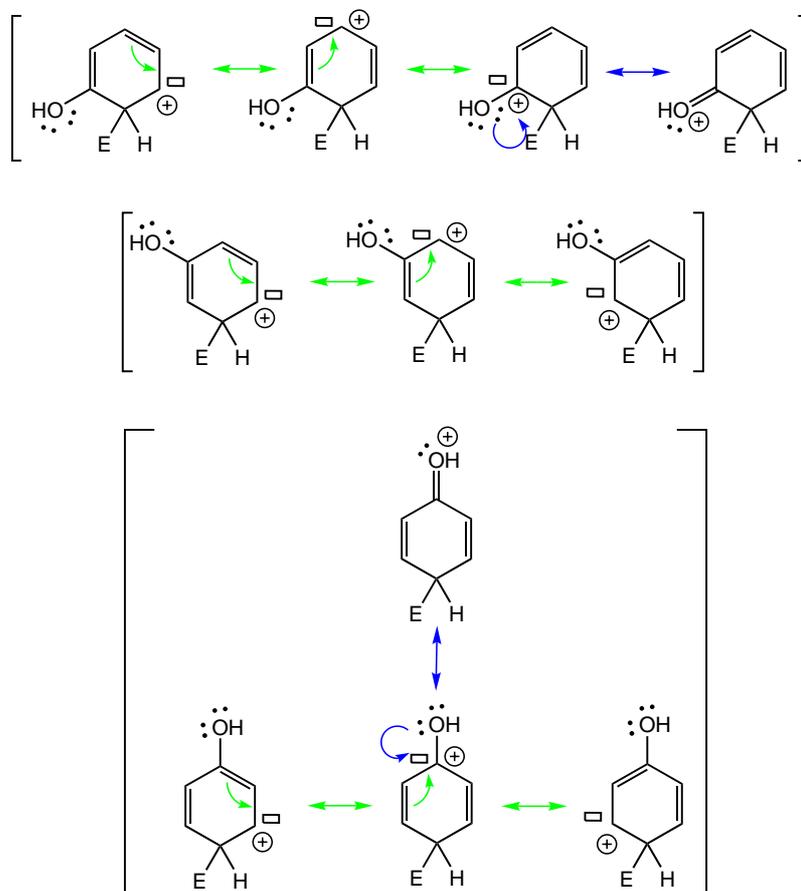


FIG. G.23 – Stabilité comparée des trois carbocations de Wheland résultant de la réaction du cycle benzénique avec un électrophile E^+ respectivement sur les positions ortho, méta et para du substituant $-OH$. Les formes mésomères des carbocations résultant des attaques en ortho et en para comportent quatre structures limites de poids comparable; c'est une de plus que le nombre de structures limites que l'on peut écrire avec le carbocation issu de la réaction sur le benzène. La forme mésomère du carbocation résultant de l'attaque en position méta ne contient quant à elle que trois structures limites. Elle est donc moins stable que les deux précédentes. On en déduit ainsi que : i) le phénol est plus réactif que le benzène; ii) les constantes cinétiques de substitution électrophile sont plus grandes sur les positions ortho et para, que sur la position méta du phénol. On peut par ailleurs s'attendre à ce que l'encombrement stérique rende la constante cinétique de la substitution en ortho plus petite que celle en para. Pour évaluer l'importance de cet effet, il importe de tenir compte qu'il existe deux fois plus de positions ortho que de position para. Dans le cas de la réaction de nitration, les proportions relatives ortho/para sont 40/58 de sorte que les constantes cinétiques sont dans le rapport 20/58. Au bilan, $-OH$ est un substituant activant et orientant en ortho/para. Dans le cas des halogènes, l'effet mésomère donneur est ici, cas exceptionnel, moindre que l'effet inductif attracteur quant à la (dé)stabilisation du carbocation; les halogènes sont ainsi des substituants désactivants vis-à-vis des substitutions électrophiles aromatiques. En revanche, c'est l'effet mésomère qui est responsable de la régiosélectivité ortho/para observée sur les dérivés monohalogénés du benzène.

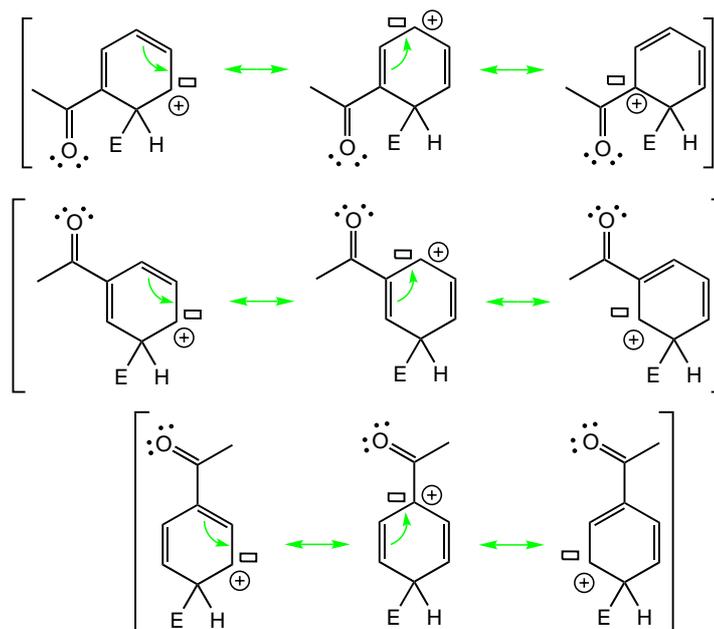


FIG. G.24 – Stabilité comparée des trois carbocations de Wheland résultant de la réaction du cycle benzénique avec un électrophile E^+ respectivement sur les positions ortho, méta et para du substituant $-COCH_3$. Les formes mésomères des différents carbocations résultant des attaques en ortho, en méta et en para comportent toutes trois structures limites. Dans le cas des carbocations issus des attaques en ortho et en para, l'une des structures limites porte la charge du carbocation au pied du substituant $-COCH_3$. Compte tenu de l'effet électronique inductif attracteur de ce dernier, la structure limite correspondante a un poids faible. Le nombre effectif de structures limites à prendre en compte pour évaluer la stabilité des formes mésomères correspondantes est donc inférieur à trois qui est le nombre de structures limites que l'on peut écrire avec le carbocation issu de la réaction sur le benzène. On en déduit ainsi que : i) l'acétophénone est moins réactive que le benzène puisque le carbocation le plus stable issu de l'attaque en méta demeure moins stable que celui issu du benzène du fait de l'effet électronique inductif attracteur du substituant $-COCH_3$; ii) les constantes cinétiques de substitution électrophile sont plus grandes sur les positions méta, que sur les positions ortho et para de l'acétophénone. Au bilan, $-COCH_3$ est un substituant désactivant et orientant en méta.

G.5.4 Conclusion : Énoncé des règles de Holleman

Elles résument les règles d'activation/désactivation et d'orientation des substitutions électrophiles aromatiques vis-à-vis des dérivés monosubstitués du benzène (Tableau G.2).

Substituant $-Z$	Exemple de $-Z$	Effets électroniques	Activation (A)/ Désactivation (D)	orientation o/m/p
Donneur	$-NR_2, -OH$	+M et -I	A	o/p
	$-CH_3$	+I	A	o/p
Accepteur	$-NO_2, -COR$	-M et -I	D	m
	$-N^+RR'R''$	-I	D	m
Halogènes	$-X$	+M et -I	D	o/p

TAB. G.2 – Règles d'activation/désactivation et d'orientation des substitutions électrophiles aromatiques vis-à-vis des dérivés monosubstitués du benzène.

Index

- Acétalisation, 106
- Acétals, 106
- Acides carboxyliques, 80, 99, 117
- Acidité, 61, 74, 83, 119, 128
- Activation électrophile, 74, 77, 105, 106
- Activité optique, 31, 139
- Addition anti, 91
- Addition cis, 96
- Additions nucléophiles, 103, 112
- Additions électrophiles, 87, 90, 150
- Additions éliminations, 120, 158
- Alcanes, 87
- Alcènes, 69, 87, 88
- Alcools, 73
- Alcynes, 87, 149
- Aldéhydes, 80, 101
- Aldolisations, 112
- Aldols, 112
- Alkylations, 83, 111, 161
- Amides, 117
- Amines, 81
- Angle dièdre, 41
- Anhydrides d'acides, 117
- Aromaticité, 50, 110, 155, 156
- Aromatiques, 87, 155, 156
- Asymétrique, 23, 29
- Attaque, 56

- Basicité, 61, 69, 74, 83, 119
- Benzène, 155

- Cahn, Ingold et Prelog, 23
- Carbocation, 69, 93, 95, 158
- Catalyse, 95, 151, 158
- Catalyse acide, 77, 95, 109, 110, 112, 120, 123
- Catalyse basique, 110, 112, 124
- Catalyse hétérogène, 96, 152
- Catalyse nucléophile, 125
- Centre de symétrie, 29
- Cétolisations, 112
- Cétols, 112

- Cétones, 101
- Charge partielle, 56
- Chiral, 29, 83
- Chiralité, 29, 31, 83, 139
- Chlorures d'acyle, 117
- Chromatographie, 13, 31
- Configuration absolue, 23
- Conformère, 21
- Conformère anti, 42
- Conformère bateau, 42
- Conformère chaise, 42, 70
- Conformère décalé, 41, 42
- Conformère éclipsé, 41, 42
- Conformère gauche, 42
- Conjugaison, 46, 50
- Contrôle cinétique, 111
- Contrôle thermodynamique, 111
- Coordonnée réactionnelle, 39, 141
- Crotonisations, 112
- Cyanhydrines, 103

- Décarboxylation, 130
- Dédoublement, 31
- Délocalisation, 46
- Dérivés carbonylés, 80, 99
- Dérivés halogénés, 62
- Dérivés éthyléniques, 69
- Déshydratation intermoléculaire, 77
- Déshydratation intramoléculaire, 77, 112
- Diagramme d'énergie, 141
- Diastéréoisomère, 30, 31
- Diastéréoisomérisation, 30, 31
- Dipôle, 45, 52
- Dérivés éthyléniques, 87

- E1, 69
- E2, 69
- Effet inductif, 45
- Effet mésomère, 46
- Effets électroniques, 42
- Electronégativité, 45, 51, 56
- Electrophile, 61, 77

Elimination, 69, 77
Elimination anti, 69
Enantiomère, 30, 31
Enantiométrie, 30, 31
Encombrement stérique, 42
Energie cinétique, 40, 41
Energie de liaison, 88
Energie de résonance, 156
Energie potentielle, 39, 41
Enolates, 110–112
Enols, 110, 112
Environnement linéaire, 14
Environnement trigonal, 14
Environnement tétraédrique, 14
Epimérie, 31
Epoxydes, 98, 145
Esters carboxyliques, 117
Estérifications, 120
Etat de transition, 56
Etat intermédiaire, 56
Ether-oxydes, 76, 98, 145

Flèche courbe, 56
Flèche double, 56
Flèche simple, 56
Fonction, 20, 55
Fonctions divalentes, 101
Fonctions monovalentes, 61
Fonctions trivalentes, 117
Formule brute, 14, 17
Formule compacte, 17
Formule de constitution, 17
Formule de Lewis, 17
Formule développée, 14, 17
Formule semi-développée, 17
Formule topologique, 17

Glycéraldéhyde, 27
Graphe des liaisons, 17, 23
Groupement protecteur, 106

Hémiacétal, 106
Hétéroatome, 14
Hydratation, 106
Hydrates, 106
Hydrocarbures insaturés, 87
Hydrocarbures saturés, 87
Hydrogénation, 96, 152
Hydrolyses, 120, 122
Hydrure, 74, 105

Hydrures mixtes, 105, 127

Imines, 109
Inductif attracteur, 45
Inductif donneur, 45
Induction asymétrique, 31, 96
Ion ponté, 91, 93, 95
Ipsos, 164
Isomère, 20
Isométrie, 20, 137
Isométrie de constitution, 20
Isométrie de fonction, 20
Isométrie de position, 20
Isométrie de squelette, 20
Isotopes, 120

Liaison hydrogène, 51, 73, 110
Liaison peptidique, 46, 119
Libre rotation, 41

Mécanisme, 56
Mélange racémique, 31
Méso, 30
Mésomère attracteur, 46
Mésomère donneur, 46
Mésométrie, 46, 74, 119, 129, 164
Méta, 164

Nitriles, 117
Nombre d'insaturations, 135
Nombre d'oxydation, 22
Nomenclature, 22
Nomenclature (D)/(L), 27
Nomenclature (R)/(S), 23
Nomenclature (Z)/(E), 23
Nomenclature cis/trans, 27
Nucléofuge, 69
Nucléophile, 61, 76, 83, 90
Nucléophilie, 61, 76, 83

Organolithiens, 72, 74, 83, 104
Organomagnésiens, 72, 104, 127
Organométalliques, 72, 74, 104
Ortho, 164
Oxydations, 80, 98
Ozonolyse, 99

Para, 164
Peracides carboxyliques, 98
Phénols, 73
Plan de symétrie, 29, 30

Plan moyen de cycle, 27
Polaire, 52
Polarisation, 45, 56, 61
Position axiale, 18, 42
Position équatoriale, 18, 42
Pouvoir rotatoire, 31
Pouvoir rotatoire spécifique, 31, 139
Priorité, 23
Produit, 56
Protique, 52, 73

Réactif, 56
Réactions compétitives, 77, 83
Réarrangements, 161
Réduction, 105, 152
Régiosélective, 90, 95, 164
Régiosélectivité, 90
Régiosélectivité, 164
Régiosélective, 93
Régiosélectivité, 93, 95
Règle de l'octet, 14, 56
Règle de Markownikov, 93, 95
Règle de Zaïtsev, 69, 77, 88
Règles de Holleman, 164
Représentation de Cram, 18
Représentation de Fischer, 18, 27
Représentation de Newman, 18, 42
Représentation en perspective, 18, 42
Rotation, 39, 41

Saponifications, 122
Signe égal, 56
SN1, 141
SN2, 141
Solvant, 52, 69
Squelette, 20, 55
Squelette cyclique, 55
Squelette linéaire, 55
Squelette ramifié, 55
Stéréogène, 23
Stéréosélective, 69
Stéréosélectivité, 69
Stéréoisomère, 21, 29
Stéréoisomère de configuration, 21
Stéréoisomère de conformation, 21
Stéréoisomérisation, 20, 21, 29
Stéréoisomérisation de configuration, 21
Stéréoisomérisation de conformation, 21
Stéréosélective, 91, 96, 98
Stéréosélectivité, 91, 96, 98

Structure limite, 46
Substitution nucléophile, 76, 77, 83, 145
Substitutions électrophiles, 158
Symétrie, 29, 139

Tautomérie céto-énolique, 110, 112
Tensions de cycles, 50, 145
Transestérifications, 123, 124

Valence, 14
Vibration, 39