



UNIVERSITE DU BURUNDI
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE

ECUE DE CHIMIE ORGANIQUE

- Bac II Chimie -

Août 2025

Par Pr NIZIGIYIMANA Libérata

Objectifs de l'enseignement:

A l'issue de cet ECUE, l'étudiant sera capable:

- ✓ distinguer les différents groupements fonctionnels des composés organiques par leur réactivité;
- ✓ effectuer les principales réactions des différentes fonctions organiques: la substitution nucléophile/élimination et l'addition électrophile et nucléophile.

Mode d'évaluation:

Deux évaluations en cours de formation qui vont compter pour 40%. La première évaluation portera sur les réactions des RX, des alcènes et des alcynes alors que la deuxième se rapportera aux aldéhydes et cétones jusqu'aux amines.

Un examen final à la fin du cours qui compte pour 60%

Avant - propos

Ce cours est destiné aux étudiants abordant les études de la Faculté des Sciences, domaine de l'Agronomie, Biologie, Chimie, Pharmacie et Médecine. Il est structuré de manière que l'étudiant réintériorise les notions déjà acquises en chimie organique au cours de son cursus de formation à l'école secondaire, tout en approfondissant certains aspects comme la réactivité des molécules organiques simples, le pourquoi l'élément carbone constitue la pièce maîtresse des composés organiques donc la pierre angulaire de la matière vivante....

L'étudiant devra en outre, après ce cours, avoir acquis, certaines méthodes de synthèse importantes permettant la conversion de groupements fonctionnels en d'autres. Entre autres, il retiendra la réaction de Grignard qui constitue une méthode de synthèse de toutes sortes d'alcools ayant n'importe quelle chaîne carbonée, la synthèse de l'ester malonate et de l'ester acétoacétate permettant respectivement la synthèse d'acide carboxylique des cétones méthyliques....

Ainsi ce cours est constitué de 4 grands chapitres. Un chapitre qui montre les différentes voies de réactions en chimie organique considérant les réactifs organiques comme des électrophiles et des nucléophiles. Ainsi, presque toutes les réactions organiques se retrouvent sous l'une des deux grandes classes de réactions organiques à savoir celle des réactions de substitution nucléophile accompagnées toujours de réactions d'élimination ou celle des réactions d'addition électrophile ou nucléophile. Un autre chapitre aborde la réactivité de chaque classe de composés organiques dans ses spécificités.

Table des matières	Pages
Objectifs de l'enseignement:.....	i
Mode d'évaluation :	i
Avant - propos.....	i
I. REACTIONS DE COMPOSES ORGANIQUES COMME ACIDES ET BASES	- 1 -
I.1. Acides et bases de Lewis & Brønsted.....	- 1 -
I.1.1. Théorie de Brønsted-Lowry.....	- 1 -
I. 2. 3. Théorie de Lewis	- 2 -
I. 2. Composés organiques réagissant comme bases	- 3 -
I. 3. Utilisation des flèches incurvées dans l'écriture des mécanismes	- 4 -
II. LES DIFFERENTES VOIES DE REACTION	- 7 -
II.1. Réaction du chlorure de méthane avec les ions hydroxydes	- 8 -
II. 2. ADDITION DE HBr AU PROPENE	- 14 -
III. REACTIONS DES COMPOSES ORGANIQUES	- 21 -
III.0. REACTIONS DES ALCANES	- 21 -
III.1. REACTIONS DES DERIVES HALOGENES – HALOGENURES D'ALKYL	- 26 -
III. 1. 1. Comparaison des réactions de substitution et d'élimination	- 27 -
III. 1. 2. Nucléophilie et effets de solvant.....	- 28 -
III. 1. 3. Notion de Groupes partant	- 30 -
III. 1. 4. Réactions de substitution des halogénures d'alkyls primaires et secondaires.....	- 32 -
III.1. 5. Cinétique et stéréochimie des réactions de substitution où les carbocations servent d'intermediaires	- 35 -
III.1. 6. Comparaison des réactions SN ₁ et SN ₂	- 38 -
III.1.7. Réactions d'éliminations.....	- 39 -
III.2. REACTIONS DES ALCENES	- 43 -
III.2.1. Stabilité relative des alcènes	- 43 -
III. 2. 2. Addition électrophile des acides aux alcènes	- 44 -
III. 2.3. Addition d'halogènes aux alcènes.....	- 47 -
III.2.4. Hydrogénation catalytique des alcènes	- 48 -
III.2.5. Réactions d'addition radicalaires des alcènes	- 49 -
III.2. 5. Oxydation des alcènes.....	- 54 -
III. 2. 6. Hydroboration.....	- 57 -
III. 3. REACTIONS DES ALCYNES.....	- 59 -
III. 3. 1. Les alcynes réagissant comme acides	- 59 -
III. 3. 2. Réactions d'addition électrophile aux alcynes	- 60 -
III. 3. 3. Réduction des alcynes.....	- 62 -
III.3. 4. Ozonolyse des alcynes	- 63 -
III. 4. REACTIONS DES ALCOOLS, DIOLS ET ETHERS	- 64 -
III. 4. 1. Préparation des alcools	- 64 -
III. 4. 2. Conversion des alcools en halogénures d'alkyls.....	- 65 -
III.4. 3. Oxydation des alcools.....	- 66 -
VI. 4. 4. Réactions des anions alcooxydes	- 68 -
III. 4. 5. Réactions de clivage des éthers.....	- 70 -
III. 5. LES ALDEHYDES ET CETONES	- 72 -
III. 5. 1. La fonction carbonyle	- 72 -
III. 5. 2. Préparation d'aldéhydes et de cétones	- 72 -
III. 5. 3. Réactions des aldéhydes et des cétones.	- 72 -
III. 6. LES GLUCIDES	- 85 -
III.6.1. Structure des oses.....	- 85 -
III. 6.2. Réactions des oses.....	- 88 -
III. 7. LES ACIDES CARBOXYLIQUES ET LEURS DERIVES -REACTIONS DE SUBSTITUTION NUCLEOPHILE AU GROUPE CARBONYL.....	- 95 -
III. 7 1. Propriétés des groupes fonctionnels des acides carboxyliques et de leurs dérivés.....	- 95 -
III.7. 2. Réactivité d'acides et de leurs dérivés	- 97 -
III.7.3. Préparation d'acides carboxyliques	- 98 -
III.7. 4. Préparation de dérivés d'acides carboxyliques	- 100 -

III.7. 5. Interconversion de dérivés d'acides carboxyliques.....	- 104 -
III. 8. Les amines	- 110 -
III.8.1. Structure et Nomenclature.....	- 110 -
III.8.2. Synthèse d'amines.....	- 110 -
III.8.2.1. Préparation d'amines par alkylation.....	- 110 -
III.8.2.2. Synthèse d'amines par amination réductrice	- 112 -
III.8.2.3. Synthèse d'amine à partir d'acides carboxyliques	- 113 -
III.8.2.4. Synthèse d'amines par réduction des composés nitrés	- 114 -
III.8.3. Réaction des amines	- 115 -
III. 9. Les acides aminés.....	- 122 -
III.9.1 Acide α -aminé	- 122 -
III.9.2 Peptide.....	- 123 -
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	- 125 -

Liste des figures

- Figure 1: Diagramme des niveaux d'énergie relative entre les réactifs, l'état de transition et les produits pour la réaction du CH_3Cl et OH^- - 12 -
- Figure 2: Diagramme des niveaux d'énergie relative pour les réactifs, l'intermédiaire-réactif et le produit dans la conversion du propène et HBr en bromure d'isopropyl. - 18 -
- Figure 3: Diagramme de la comparaison des voies de réaction conduisant aux deux produits théoriquement possibles. - 19 -

I. REACTIONS DE COMPOSES ORGANIQUES COMME ACIDES ET BASES

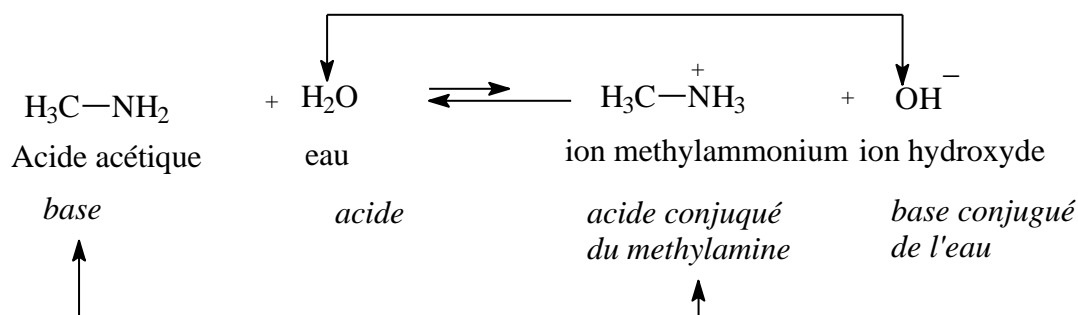
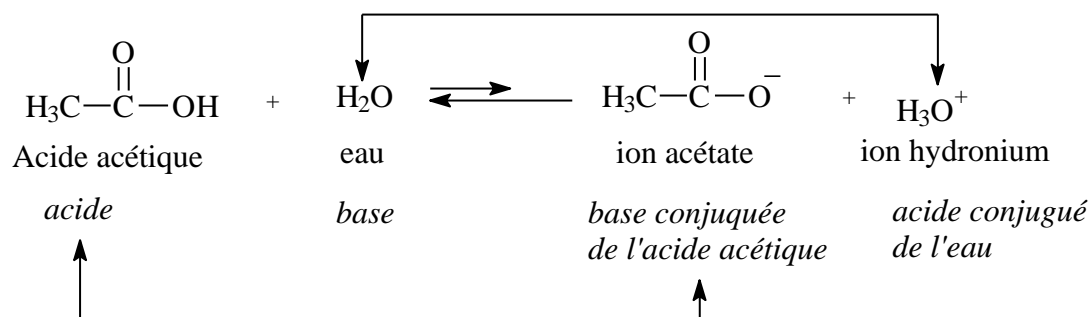
I.1. Acides et bases de Lewis & Brönsted

I.1.1. Théorie de Brönsted-Lowry

Quels sont les acides et les bases?

Pour répondre à cette question, partons de deux exemples typiques :

Dissolution de l'acide acétique dans l'eau et celle du méthyleamine dans l'eau.



Dans chacune de ces deux réactions, il y a transfert de proton de l'une à l'autre des molécules de gauche de l'équation.

Dans la théorie des acides & bases selon Brönsted un acide est défini comme un donneur de proton et une base un accepteur de ce proton. Une paire de composés pouvant s'intervertir par gain ou perte de proton sont appelés respectivement bases et acides conjugués.

Les acides de Brönsted sont également appelés acides protiques (référence au transfert de proton). Notez que l'eau peut agir comme base ou acide selon les cas. Il peut accepter sert base) un proton pour former H_3O^+ , son acide conjuguée ou céder (acide) un proton pour former l'ion hydroxyde OH^- , sa base conjuguée.

N.B.: il n'est pas possible de définir l'acidité en termes absolus

L'acidité et la basicité sont toujours définies en termes d'équilibre. Si deux bases participant dans une même réaction ont des basicités différentes, le transfert de proton de l'une à l'autre peut être mutuellement complet.

Par exemple : la réaction du HCl avec le diméthyleamine n'est pas écrite comme une équilibre :

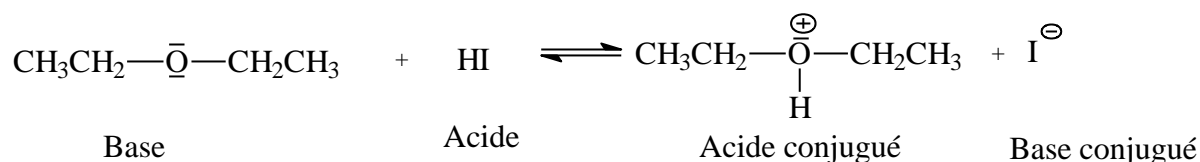
1. 2. Composés organiques réagissant comme bases

Les composés organiques renfermant des doublets d'électrons libres sur l'azote, l'oxygène ou le soufre peuvent réagir comme bases de Lewis ou celles de Brønsted :

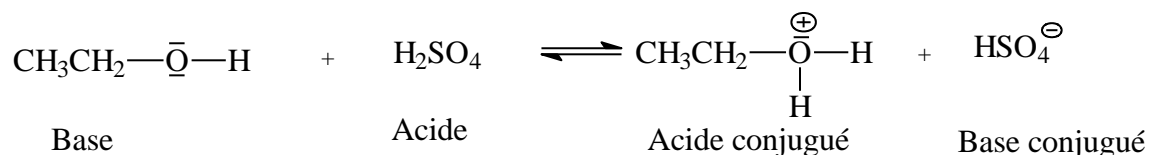
Comme l'eau se protone pour former l'ion hydronium, des composés oxygénés sont protonés en ions oxoniums

Exemples:

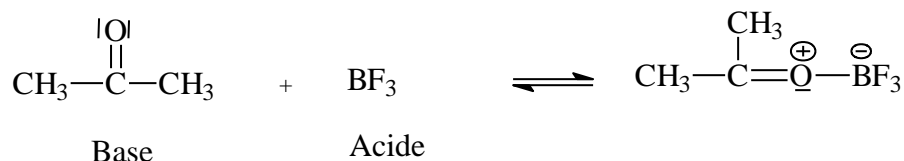
1) Les éthers



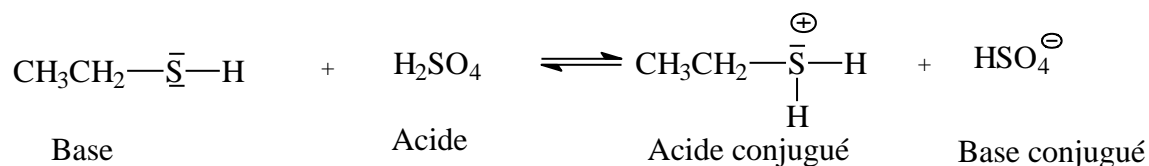
2) Les alcools se protonent par des acides



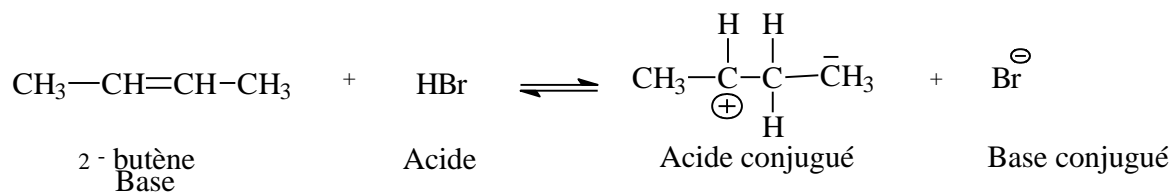
3) Les cétones aussi peuvent se comporter comme des bases



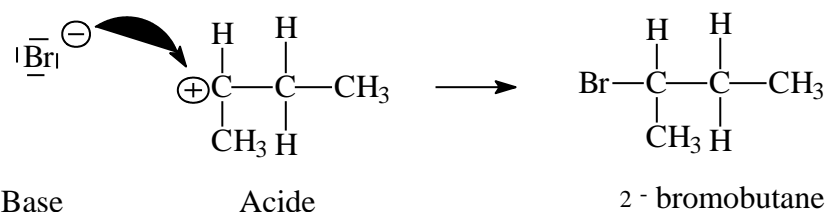
Les thiols sont des composés organiques sulfurés formés par substitution d'un hydrogène du disulfure d'H₂ par un groupe alkyl organique



Les composés avec des liaisons π sont également des bases (cas des alcènes et alcynes). Lorsqu'ils réagissent avec des acides forts, il se forme un carbocation. L'atome de C portant la charge positive a des orbitales hybridées sp^2 avec une orbitale p vide.

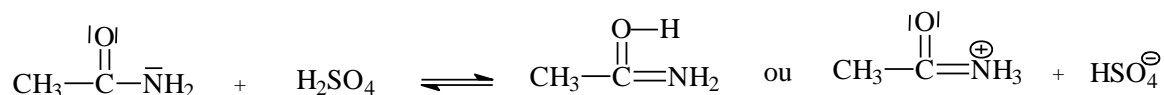


Le carbocation formé peut agir comme un acide de Lewis et peut se lier à l'ion bromure qui sert de base de Lewis pour donner la réaction suivante



Dans les composés renfermant plus d'un site (atome) portant un doublet d'électrons libre, tous ces sites peuvent réagir avec les acides

Exemple:



Notez qu'une fois la molécule protonée, elle ne peut pas acquérir un second proton. Il est possible de faire cette seconde protonation mais moyennant des conditions de forte acidité.

Il a été observé que dans le cas précédent la protonation du groupement carbonyle est plus prononcée (observation expliquée par résonance du cation). La charge y est plus délocalisée et par conséquent cet ion est plus stable.

1.3. Utilisation des flèches incurvées dans l'écriture des mécanismes

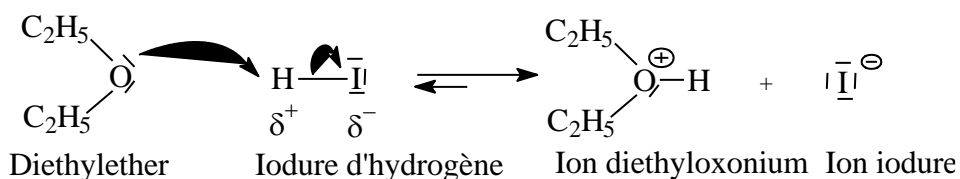
Les chimistes ne sont pas satisfaits d'écrire une réaction chimique comme une équation montrant les réactifs à gauche et les produits de réaction à droite. Ils sont intéressés de savoir les détails des transformations qui ont lieu pour convertir les réactifs en produits.

Dans le souci d'étudier ces détails; ils examinent le déroulement des réactions en suivant plusieurs techniques expérimentales. Par exemple:

- en déterminant la vitesse d'une réaction et sa variation en fonction des conditions expérimentales différentes
- en examinant le changement de stéréochimie lors de la réaction. C'est à partir de ces observations, qu'ils peuvent postuler les détails sur le cheminement de la réaction *c. à d.* les différents changements subis par les réactifs pour se convertir en produits.

Un tel cheminement détaillé de la réaction constitue ce qu'on appelle **mécanisme d'une réaction**. Les mécanismes aident à comprendre la réactivité des différents types de composés organiques. Ces détails dans le changement des réactifs en produits sont symbolisés par des

flèches courbées comme l'illustre l'exemple suivant :



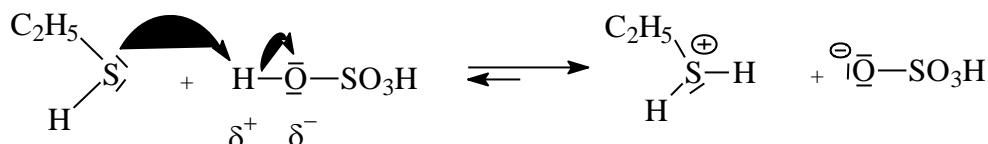
Ces flèches montrent, matérialisent dans l'équation, un changement électronique qui a lieu au fur et à mesure que des liaisons covalentes se rompent et se forment lors de la réaction. Ce type de symboles est très important pour plusieurs raisons:

Les structures des réactifs sont écrites de sorte à montrer les doublets d'électrons libres et les sites déficients en électrons. Les charges partielles indiquent que la liaison est entre un atome à paire d'électrons non partagé et un atome déficient en électrons.

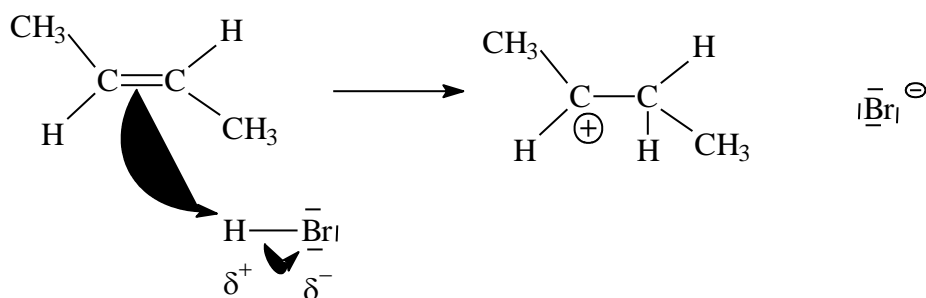
Une flèche courbée est dessinée à partir de site à densité électronique (comme un doublet d'électrons) élevée vers un site déficient en électrons, comme un atome partiellement positive).

La flèche montre le mouvement d'électrons et non d'atomes. Si ce flux d'électrons résulte en la formation de plusieurs liaisons autour d'un même atome (comme deux liaisons covalentes sur un hydrogène) alors une autre flèche courbée est dessinée pour symboliser un détachement simultané des électrons liants de cet atome vers un autre atome ou groupe d'atomes, lequel se détache soi-même en retour (comme l'ion iodure dans l'exemple ci-haut)

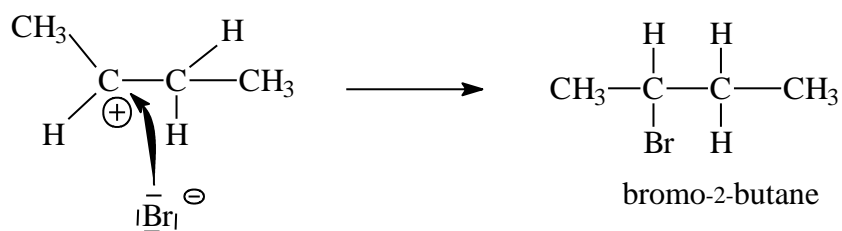
i) Protonation d'un thiol



ii) protonation d'un alcène



iii) Réaction d'un carbocation avec un anion



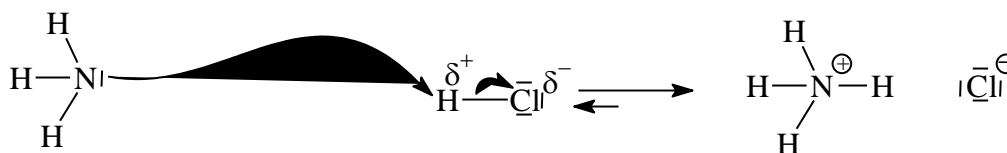
N.B: Lorsqu'un mécanisme est écrit pour une réaction, il est important de vérifier que la charge nette soit la même des deux côtés de l'équation.

Comme ce système d'écriture de réaction sera souvent utilisé, il est important, dès le départ, de s'initier à l'écriture correctement, surtout le départ et la fin de la flèche.

II. LES DIFFERENTES VOIES DE REACTION

Dans les chapitres précédents, nous avons appris à prédire certaines réactions qui ont lieu par transfert de protons entre un acide et une base de Brönsted, mais aussi à reconnaître les acides et bases de Lewis qui réagissent en acceptant ou en cédant une paire d'électrons libres.

Exemple:



Accepteur de proton
Donneur de doublet d'électrons
Nucléophile

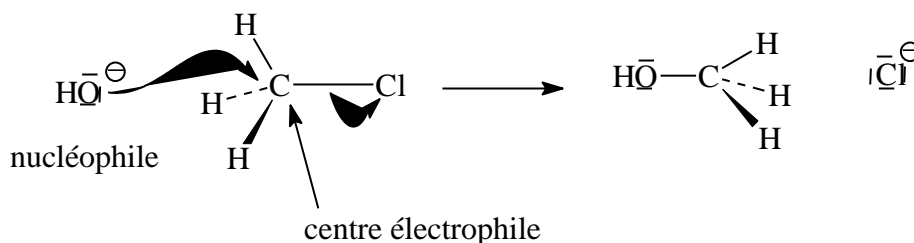
Donneur de proton
Accepteur de doublet d'électrons
Electrophile

Dans cet exemple, le chlorure d'hydrogène, un acide, est aussi un électrophile, *c. à d.* une espèce qui est «avide d'électrons» et peut accepter une paire d'électrons.

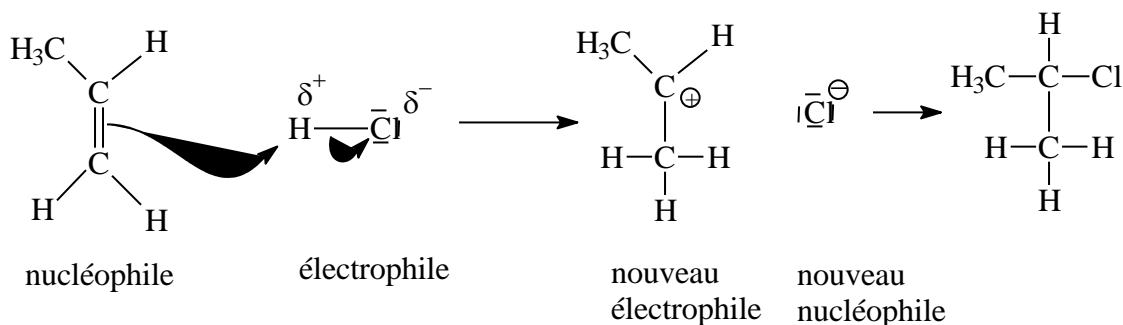
L'ammoniac par contre est une base, mais aussi un centre nucléophile *c. à d.* une espèce à la recherche d'un noyau auquel donner une paire d'électrons. Il existe deux classes importantes de réactions qui sont basées sur les interactions entre nucléophiles et électrophiles.

⇒ Dans les réactions de substitution nucléophile, un nucléophile déplace un groupe déjà présent dans une autre molécule.

Exemple d'une réaction de substitution nucléophile



Dans des réactions d'addition électrophile, un acide réagit avec une double liaison.



La plupart des bases de Lewis et Brönsted sont des nucléophiles.

Pour prédire si une réaction entre deux composés aura lieu ou pas, 3 facteurs doivent être pris en compte :

1° examiner les structures des deux espèces pour voir si elles comportent des sites électrophile et nucléophile

2° considérer la position de l'équilibre entre les réactifs et les produits de la réaction en question. L'équilibre est déterminé par les données thermodynamiques *c. à. d.* les variations d'enthalpie et d'entropie lors de la réaction.

3° le mécanisme de la réaction, les détails sur la rupture et la formation des liaisons permettant de passer des réactifs aux produits. En effet une réaction peut avoir une constante d'équilibre favorisant la formation des produits mais en même temps trop lente pour être pratique.

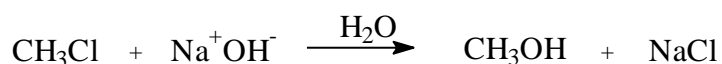
Ici nous allons prendre comme modèle deux réactions représentatives des classes importantes des réactions. Nous essayerons :

- d'identifier les sites électrophiles et nucléophiles
- examiner les conditions (considérations) énergétiques
- l'équilibre et
- les mécanismes pour les deux réactions

II.1. Réaction du chlorure de méthane avec les ions hydroxydes

A. Réaction de substitution nucléophile

Cette réaction se passe en milieu aqueux pour donner du méthanol et du NaCl
Réaction globale :



Il y a la polarisation de la liaison C-Cl dans le chlorure de méthane due à la différence d'électronégativité des éléments Cl et C. Ce partage inégal d'électrons dans la liaison covalente crée un site déficient en électrons sur l'atome de carbone, qui constitue un centre électrophile. L'ion OH⁻ est un bon nucléophile. La réaction commence avec l'interaction du nucléophile avec l'électrophile (comme c'est déjà vu plus haut).

Comme le carbone ne peut être impliqué que dans 4 liaisons covalentes, alors la liaison C-Cl se rompt en même temps que la liaison C-O se forme. Ce type de réaction est appelé **réaction de substitution nucléophile** et constitue une classe importante des réactions organiques et sera discutée plus en détail plus loin.

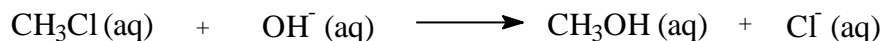
B. Variation d'énergie d'une réaction – Equilibre

La réaction du chlorure de méthane avec les ions OH⁻ pour donner le méthanol et l'ion chlorure est caractérisée par une constante d'équilibre de la réaction, laquelle peut être calculée à partir de la variation en énergie libre standard occasionnée par le déroulement de la réaction.

La variation d'énergie libre standard ΔG pour une réaction se définit par la différence entre les

énergies libres standard de formation des produits et celles des réactifs. Les valeurs des énergies libres standard de formation pour des composés covalents et ioniques peuvent être trouvés dans le *Handbook of chemistry and physics*.

Pour notre cas, ces valeurs sont reportées ici.



$$\Delta G^\circ_f \text{ (kcal/mole)} \quad - 12.3 \quad \quad - 37.6 \quad \quad - 41.9 \quad \quad - 31.4$$

$$\Delta G^\circ_f \text{ (réactifs)} = - 49.9 \text{ kcal/mole} \quad ; \quad \Delta G^\circ_f \text{ (produits)} = - 73.3 \text{ kcal/mole}$$

$$\begin{aligned} \text{D'où} \quad \Delta G^\circ_r \text{ (réaction)} &= \Delta G^\circ_f \text{ (produits)} - \Delta G^\circ_f \text{ (réactifs)} \\ &= - 73.3 \text{ kcal/mole} - (- 49.9 \text{ kcal/mole}) \\ &= - 23.4 \text{ kcal/mole} \end{aligned}$$

Pour la détermination de ces valeurs, les conditions standards sont : des solutions aqueuses 1M et une température de 298°K (25°C)

Comme vous le constatez, il y a diminution d'énergie libre standard pour le système de réaction. ΔG°_r de la réaction a une valeur négative. Cela signifie que la réaction aura lieu et que la formation de produits est thermodynamiquement favorisée.

La constante d'équilibre de la réaction peut être calculée à partir de la valeur trouvée pour ΔG°_r . En effet,

$$\begin{aligned} \Delta G^\circ_r &= - 2.303 RT \log K_{\text{éq}} \\ \Rightarrow \log K_{\text{éq}} &= \frac{- \Delta G^\circ_r}{2.303 RT} \\ &= \frac{- (- 23.4 \text{ kcal/mole})}{2.303 \times 1.987 \times 10^3 \text{ kcal/}^\circ \text{ mole} \times 298 \text{ }^\circ \text{K}} \end{aligned}$$

$$\log K_{\text{éq}} = 17.2 \quad \Rightarrow \quad K_{\text{éq}} = 1.61 \times 10^{17}$$

La valeur de cette constante d'équilibre est très élevée, si bien que la réaction est complète à l'équilibre. Pas de réactifs restant.

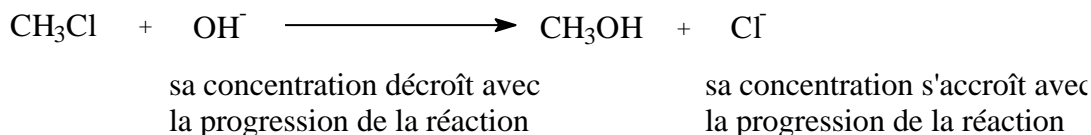
En parlant d'équilibre, seuls les états initial et final sont considérés mais rien n'est dit sur la façon dont la réaction se déroule c à d. sa vitesse.

C. *Le taux ou vitesse de la réaction. Cinétique*

Les questions sur la rapidité ou la lenteur d'une réaction chimique relève de la cinétique. Et la cinétique concerne ou traite le taux (vitesse) d'une réaction chimique et les facteurs qui influencent ce taux.

⇒ La vitesse ou taux de la réaction considérée dans notre cas ($\text{CH}_3\text{Cl} + \text{OH}^-$) est étudiée en solution aqueuse à 38°C , avec des concentrations initiales en CH_3Cl de 0.003 M et celle des ions OH^- de 0.01M.

La vitesse est étudiée en mesurant la diminution de la concentration en ions OH^- ou l'augmentation de la concentration en ions Cl^- au fur et à mesure de la progression (du déroulement) de la réaction.



De ces quantités, il a été déterminé la quantité de CH_3Cl qui réagit à n'importe quel moment. Il a été trouvé que le taux de la réaction était dépendant de la concentration des deux réactifs.

$$V = k_r [\text{CH}_3\text{Cl}] [\text{OH}^-]$$

où k_r est la constante de vitesse de la réaction et la réaction est une réaction de second ordre. L'ordre d'une réaction chimique est défini comme étant la somme des exposants des termes de concentrations qui apparaissent dans l'équation de vitesse.

N.B: l'ordre d'une réaction est toujours déterminé expérimentalement et ne peut pas être prédit à partir de son équation.

En revenant au cas de la réaction du chlorure de méthane avec les ions OH^- à 380°C (311°K), la valeur de k_r est $3.55 \times 10^{-5} \text{l/mole.s}$

Par conséquent, dans les conditions initiales déjà définies, la vitesse initiale de la réaction peut être calculée et on trouve:

$$\begin{aligned} v_i &= 3.55 \times 10^{-5} \text{l/mole.sec} \times 3. \cdot 10^{-3} \text{ mole/l} \times 10^{-2} \text{ mole/l} \\ &= 1.07 \times 10^{-9} \text{ mole/l.sec} \end{aligned}$$

De cette valeur, on déduit que la réaction est très lente, que seule une très faible quantité de CH_3Cl sera transformée en méthanol.

Par conséquent, même si les calculs thermodynamiques étaient en faveur de la formation du méthanol, la réaction se déroule très lentement.

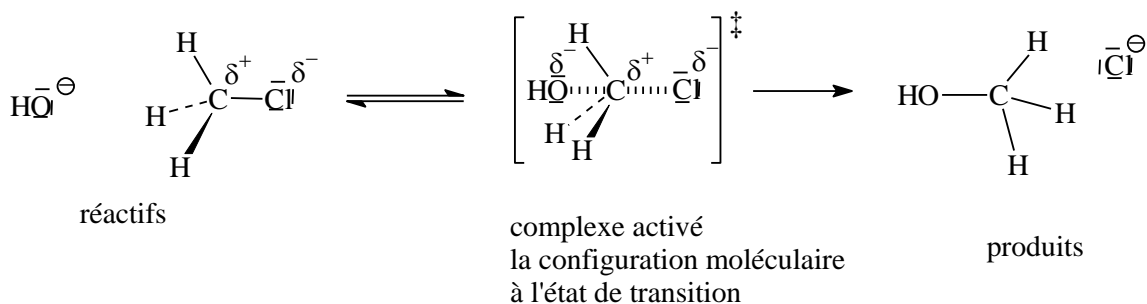
Essayons de trouver la raison de cela.

C. 1. L'état de transition

Le mécanisme de la réaction de CH_3Cl avec OH^- montré plus haut indique que les deux espèces viennent ensemble tel que l'oxygène de l' OH^- se lie au C du CH_3Cl . Les deux réactifs doivent collisionner et cette collision doit se faire dans une orientation (direction) qui permette la liaison de se former. En effet si l'ion OH^- collisionne avec la terminaison chlorée de la molécule de CH_3Cl , aucune réaction n'en résulterait, mais plutôt une répulsion des deux espèces en résulterait.

En conclusion, toutes les approches entre molécules potentiellement réagissantes ne débouchent pas sur une réaction chimique effective.

La réaction du CH_3Cl avec OH^- implique la rupture d'une liaison entre le C et Cl et la formation d'une nouvelle liaison entre l'O et le C. A un certain moment de la réaction, l'atome de C est partiellement lié à la fois à l'ion OH^- et l'atome de Cl. Cet état intermédiaire entre les réactifs et les produits, est connu comme étant **l'état de transition**. Le complexe moléculaire de l'état de transition en équilibre avec les réactifs est appelée complexe activé et est représenté dans l'équation suivante entre les crochets avec un symbole appelé double croix (\ddagger) comme exposant.



L'état de transition est un état d'énergie élevée. De l'énergie a été apportée à la molécule pour rompre partiellement la liaison C-Cl, mais l'énergie de formation de la liaison complète totale C-O n'est pas encore gagnée. Une fois le complexe activé formé, il est vite converti en produit à une certaine vitesse absolue k_0 . A 25°C , $k_0 = 6.2 \times 10^{12}/\text{s}$. Cette valeur est de même grandeur que la fréquence de vibration d'une liaison covalente dans une molécule).

Ainsi, une fois que les réactifs emmagasinent de l'énergie suffisante pour devenir un complexe activé, les liaisons se rompent et de nouvelles liaisons se forment dans un laps de temps nécessaire pour obtenir une vibration moléculaire.

C.2. *Energie libre d'activation*

Les relations énergétiques entre les réactifs, l'état de transition et les produits pour la réaction entre CH_3Cl et l'ion OH^- peuvent être représentées sur un **diagramme d'énergie** suivant:

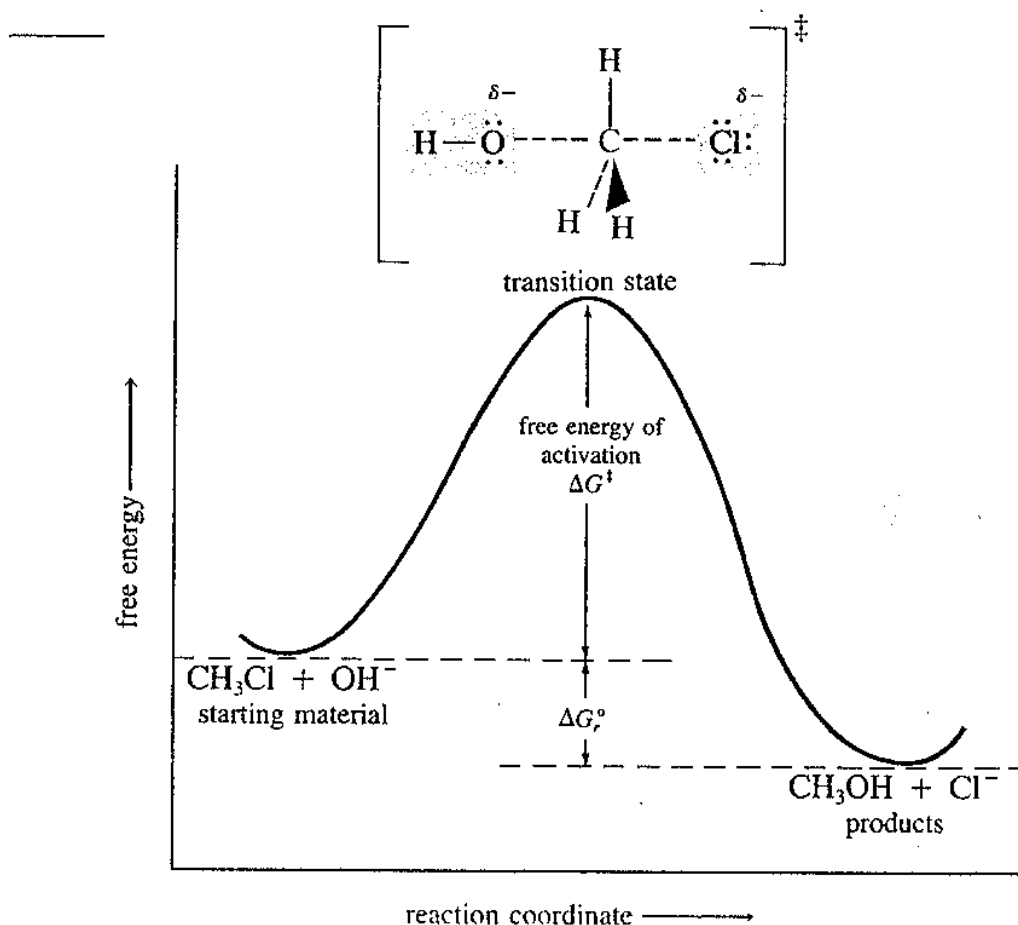


Figure 1: Diagramme des niveaux d'énergie relative entre les réactifs, l'état de transition et les produits pour la réaction du CH_3Cl et OH^-

L'axe des ordonnées représente l'énergie libre du système.

L'axe des abscisses est appelé coordonnées de la réaction et représente les variations qui doivent avoir lieu dans les longueurs et angles des liaisons à l'intérieur des molécules au fur et à mesure que les réactifs se convertissent en produits.

Au cours de la transformation des réactifs en produits, le système doit passer par une barrière énergétique. La hauteur de cette barrière correspond à **l'énergie libre d'activation, ΔG^\ddagger** , de la réaction, laquelle est l'énergie que les réactifs doivent absorber pour atteindre l'état de transition. L'énergie libre d'activation, à l'instar de l'ordre d'une réaction, est une quantité qui doit être déterminée expérimentalement pour chaque réaction. On ne peut pas le prédire.

La constante de vitesse d'une réaction est liée à l'énergie libre d'activation par l'équation suivante:

$$k_r = k_0 e^{-(\Delta G^\ddagger / RT)}$$

Où $e = 2.718$ et k_0 est la constante absolue mentionnée plus haut.

De part cette expression, on note que : Si ΔG^\ddagger est grande, alors $e^{-(\Delta G^\ddagger / RT)}$ devient petit et par conséquent la vitesse de la réaction aussi va décroître. En d'autres termes

$\Delta G^\ddagger \gg 0 \Rightarrow$ réaction lente

$\Delta G^\ddagger \ll 0 \Rightarrow$ réaction rapide

De petite différence en énergie d'activation produisent une grande différence de vitesse.

Par exemple: Doubler l'énergie libre d'activation de 10 kcal/mole à 20 kcal/mole revient à diminuer la vitesse de la réaction de 10.000 fois sa valeur.

Dans le cas de notre réaction de CH_3Cl avec OH^- à 38°C et avec des concentrations respectives de 0.003 M et 0.01 M on peut calculer ΔG^\ddagger de l'équation

$$K_r = K_0 e^{-(\Delta G^\ddagger / RT)} \implies e^{-(\Delta G^\ddagger / RT)} = \frac{k_r}{k_0}$$

$$\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT} = \ln\left(\frac{k_r}{k_0}\right)$$

$$\Delta G^\ddagger = -RT \ln\left(\frac{k_r}{k_0}\right)$$

$$\Delta G^\ddagger = -1.987 \times 10^{-3} \text{ kcal/}^\circ\text{K.mole} \times 311 \text{ }^\circ\text{K} \ln\left(\frac{3.55 \times 10^{-5} \text{ l/mole.s}}{6.2 \times 10^{12} / \text{s}}\right) = 24.5 \text{ kcal}$$

C.3. Effet de la température sur la vitesse d'une réaction

A températures différentes, la vitesse de la réaction est différente. Le tableau suivant montre les différentes constantes de réaction obtenues pour la réaction $\text{CH}_3\text{Cl} + \text{OH}^-$ réalisé à différentes températures.

T° (K)	k_r , (l/mole.s)
311	3.55×10^{-5}
322	1.46×10^{-4}
329	3.00×10^{-4}
333	4.88×10^{-4}
340	9.97×10^{-4}

De part ce tableau, on voit que le taux ou vitesse de la réaction augmente par un facteur de 2 à 4 pour chaque augmentation de la température de 10° . Et de la relation entre la constante de vitesse et la température

$$k_r = k_0 e^{-(\Delta G^\ddagger / RT)}$$

On déduit qu'une augmentation de la température entraîne une augmentation de k_r et aussi celle de la valeur de k_r .

A partir des mesures expérimentales de la vitesse d'une réaction à des températures différentes, une **énergie d'activation, E_a** , est déterminée et la relation entre la constante de vitesse k_r et cette énergie d'activation est

$$k_r = A e^{-E_a / RT} \text{ — EQUATION D'ARRHENIUS}$$

Cette équation est similaire à celle reliant la constante de vitesse et l'énergie libre d'activation. Pour le cas de la réaction entre le chlorure de méthane et l'ion OH⁻, l'énergie d'activation donnée expérimentalement est de 24.28 kcal/mol. A est un facteur de fréquence déterminé expérimentalement pour chaque réaction. Il est similaire à la constante de vitesse absolue, k₀ et renferme les effets spatiaux qui déterminent si oui ou non une collision entre molécules va résulter en une réaction.

En conclusion, le taux ou vitesse d'une réaction est influencée par quatre facteurs:

la concentration des réactifs

l'énergie d'activation

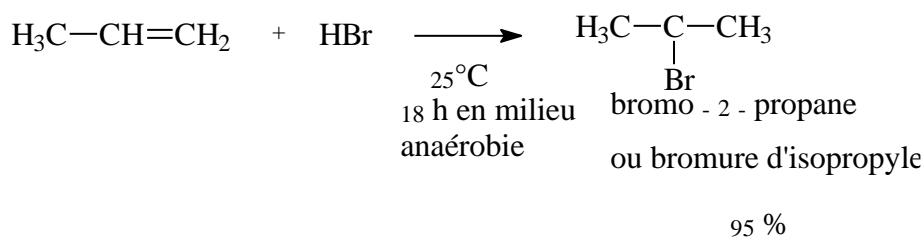
la température

les effets spatiaux dus aux taille et forme des molécules en collision et qui déterminent lesquelles orientations de collisions conduisent à la réaction.

II. 2. ADDITION DE HBr AU PROPENE

A. Réaction d'addition électrophile

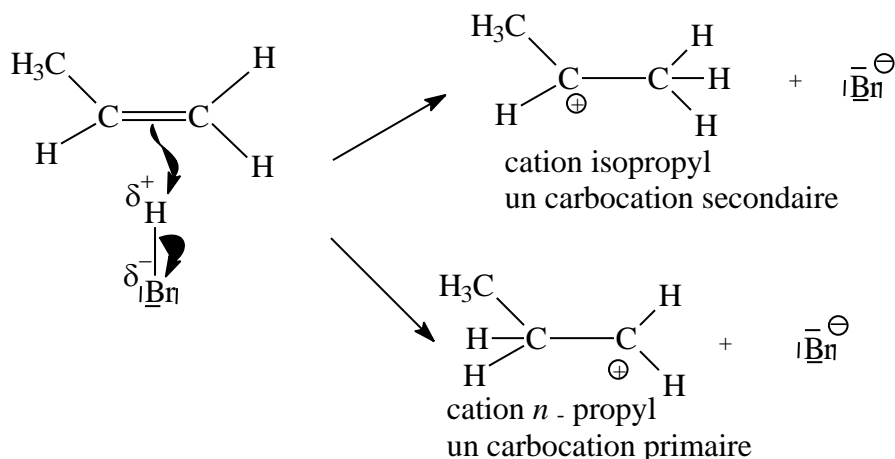
Les électrons π des alcènes sont protonés par d'acides forts. La vulnérabilité d'une double liaison C-C aux acides est illustrée par la réaction suivante entre le bromure d'hydrogène et le propène.



Lorsque la réaction se déroule en phase gazeuse en l'absence d'oxygène (air) et avec de réactifs très purs pendant 18 h à température ambiante, 25°C, un rendement de 95 % en 2-bromopropane est obtenu.

La liaison π des alcènes est un site de densité électronique et l'alcène réagit comme un nucléophile dans la réaction, l'hydrogène du bromure d'hydrogène agit comme électrophile (vu que la liaison H-Br est polarisée avec une charge partielle positive sur l'hydrogène). L'approche de la molécule de bromure d'H polarisée sur la liaison π du propène initie la réaction. Le mécanisme de la réaction montre le don d'électrons du nucléophile, spécialement, les électrons de la liaison π, à l'électrophile constitué par le proton du bromure d'hydrogène.

Visualisation de la réaction de protonation d'un alcène



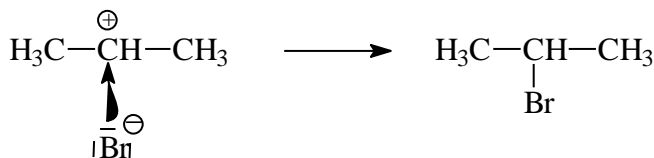
Comme vous le voyez, le proton peut réagir avec la double liaison de deux façons:

⇒ sur le carbone primaire en laissant le C du milieu déficient en électrons. Ce qui crée un carbocation secondaire, c'est une espèce positivement chargée dans laquelle deux groupements alkyls sont attachés à l'atome de C déficient en électrons

⇒ Le proton se fixe sur le C du milieu, laissant le carbone en fin de chaîne chargé positivement créant ainsi un carbocation primaire, une espèce dans laquelle, un groupement alkyl seulement est attaché au carbone déficient en électrons.

N.B.: Les carbocations se comportent comme des acides de Lewis. Ce sont des électrophiles et réagissent avec des nucléophiles présents dans le mélange réactionnel.

Dans le cas de notre exemple, on aura:



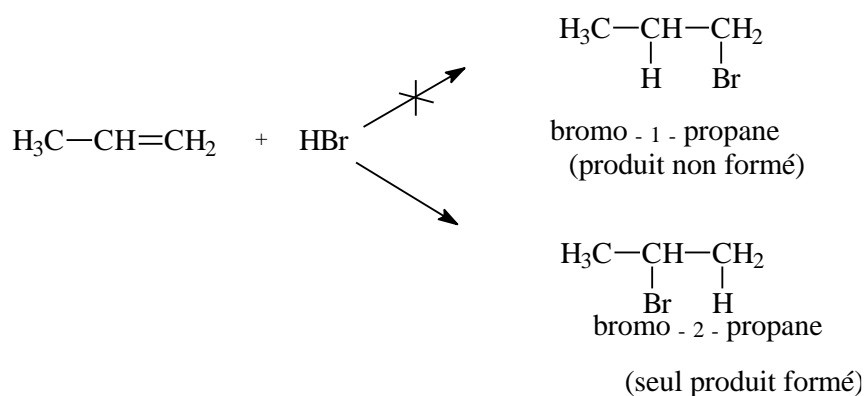
carbocation secondaire et
l'ion bromure

Dans les conditions de réaction stipulées plus haut, il n'y a pas formation de bromure n-propyle. Cette non formation de ce deuxième produit potentiel pour cette réaction suggère que le carbocation primaire ne se forme pas réellement ou du moins en très faible quantité. On verra pourquoi dans la suite. Cette réaction d'addition de HBr sur la double liaison constitue un exemple d'une vaste et importante classe de réactions organiques connues sous le nom de REACTIONS D'ADDITION ELCTROPHILE.

A.1. Loi de MARKOVNIKOV ou REGIOSELECTIVITE

Les deux réactifs (HBr et propène) de la réaction sont asymétriques.

En toute logique les deux produits 1-bromopropane et 2-bromopropane devraient se former. Mais, comme on vient de le voir seul le bromo- 2 -propane est obtenu.

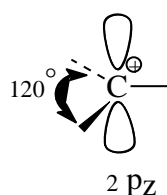


Ce constat résulte du fait que des deux voies de réactions possibles, seule une voie est favorisée. De telles préférences dans la direction dans laquelle des molécules réagissent entre elles sont appelées REGOSELECTIVITE. Cette dernière est très importante si on veut synthétiser le composé, *c'est-à-dire* le bromure d'isopropyl, qui est favorisé dans la réaction. La régiosélectivité des réactions d'addition des acides protiques aux alcènes est reconnue depuis longtemps et se résume sous *la loi de Markovnikov* qui dit que:

□ *si un hydrocarbure de structure asymétrique se combine avec un halogénure d'hydrogène, l'halogène se fixe sur l'atome de carbone le plus substitué (c. à. d. le carbone qui est sous l'influence d'autres atomes de C) et l'hydrogène au carbone le moins substitué.*

A.2. Stabilités relatives des carbocations

Les carbocations sont des intermédiaires réactifs qui sont formés au cours de la progression d'une réaction des réactifs aux produits. Ils sont moins stables que les réactifs et les produits et ont une durée de vie courte dans le mélange réactionnel. Il a, cependant, été prouvé expérimentalement que ce genre d'intermédiaires existent. Comme nous l'avions déjà dit le carbone cationique, lié à 3 autres atomes est trigonal et est hybridé sp^2 une orbitale p vide est perpendiculaire au plan contenant l'atome de C cationique et les 3 autres atomes auquel il est lié.

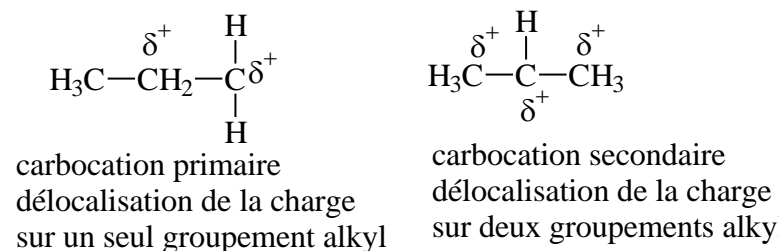


Pourquoi dans notre exemple d'addition de HBr sur le propène, le carbocation secondaire se forme-t-il plus facilement que le carbocation primaire?

Cette observation s'explique par le fait que les groupements méthyles ont un effet inductif positif sur les atomes environnant plus que l'effet occasionné par un atome d'H. L'effet donneur d'électrons et particulièrement sensible lorsque l'atome de C hybridé sp^3 d'un groupement alkyle est lié à un atome de C plus électronégatif *c.à.d* hybridé sp^2 ou sp . Les électrons autour du C sp^3 du groupe alkyl sont drainés vers le C plus électronégatif auquel il est lié.

Dans le cas des carbocations, cet effet résulte en la délocalisation de la charge positive sur le

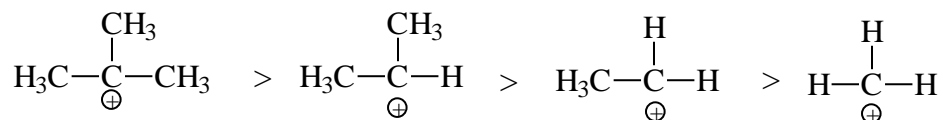
groupement alkyl, ce qui stabilise l'ion. Ce qui fait que le carbocation secondaire sera plus stable que le primaire.



Ici on peut aussi dire que la régiosélectivité observée pour la réaction d'addition du HBr sur le propène est dictée par la stabilité du carbocation intermédiaire formé dans la réaction. Vu que deux carbocations étaient possibles c'est le plus stable qui prime. *Une version plus moderne de la loi de Markovnikov est la suivante:*

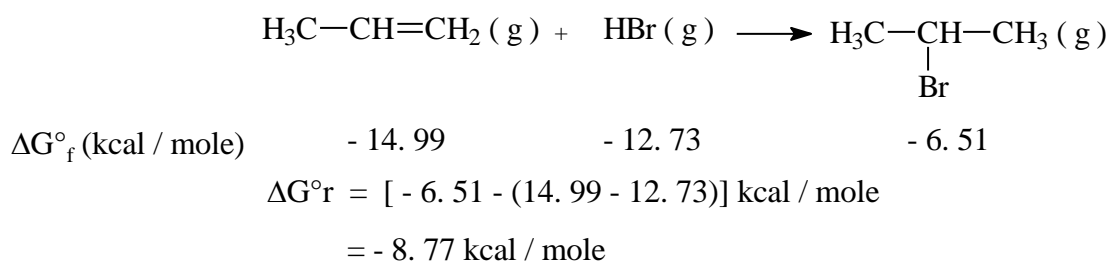
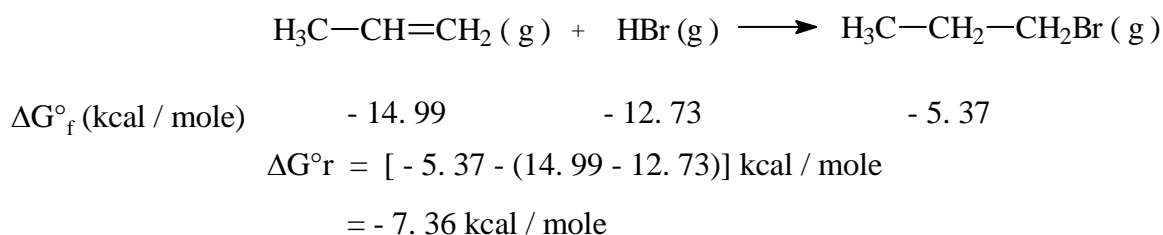
□ Pour l'addition d'un halogénure d'hydrogène sur une double liaison, le produit majeur est l'isomère résultant de la formation d'un intermédiaire cationique plus stable.

La stabilité des carbocations augmente avec la substitution sur l'atome de C cationique. Ainsi le carbocation tertiaire est plus stable qu'un carbocation secondaire, lui-même plus stable que le carbocation primaire.



B. Equilibre de la réaction d'addition de HBr sur le propène

On a vu que cette réaction peut donner deux types de produits; le bromure d'isopropyl et le bromure de *n*-propyle. On va le voir leur énergie de formation ne diffère pas beaucoup. La variation de l'énergie libre standard des réactifs vers l'un ou l'autre produit est calculée plus bas:



La variation de l'énergie libre standard de chaque réaction est négative, indiquant que les

deux réactions se déroulent dans le sens de formation des produits *c. à d.* vers la droite. Cependant il faut noter que le bromure d'isopropyl est plus stable que le bromure de n-propyle puisque la valeur de son ΔG° est plus petite de 1.14 kcal/mole

Le calcul des constantes d'équilibre pour les deux réactions donne des valeurs indiquant qu'à l'équilibre le mélange réactionnel devrait contenir 87 % de bromure d'isopropyl et 13 % de bromure n-propyl. Mais, comme la formation du dernier produit n'a pas été observée, alors la composition des produits de la réaction n'est pas déterminée par la stabilité, relative des deux produits.

$$\log K = - \frac{\Delta G^\circ_r}{2.303 RT}$$

C. Diagramme d'énergie pour l'addition de HBr sur le propane

Cette réaction procède par l'intermédiaire d'un carbocation qui a une énergie plus élevée que celle des réactifs ou du produit.

Un diagramme d'énergie relative pour les différents constituants est représenté

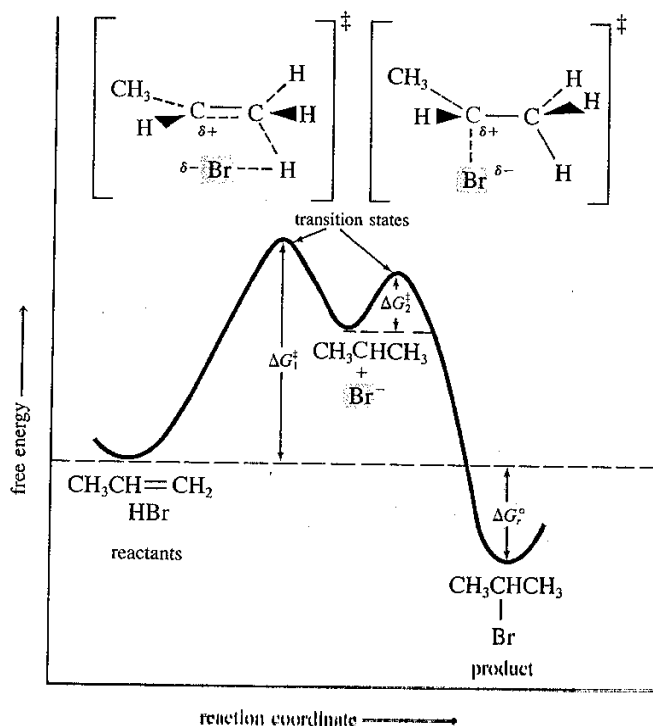


Figure 2: Diagramme des niveaux d'énergie relative pour les réactifs, l'intermédiaire-réactif et le produit dans la conversion du propène et HBr en bromure d'isopropyl.

Pour passer des réactifs à l'intermédiaire réactif, le système doit passer par une barrière énergétique qui est plus grande que la différence en énergie entre le propène et le cation isopropyl et qui correspond à l'énergie libre d'activation de la réaction, ΔG^\ddagger . Cet état hautement énergétique constitue l'état de transition pour la formation du carbocation secondaire. Ce diagramme d'énergie indique que la formation de ce dernier est une réaction endothermique. Les molécules des réactifs doivent absorber de l'énergie pour atteindre cet état. L'énergie d'activation, *c. à d.*, l'énergie nécessaire pour avoir cet état, est même plus élevée que la différence d'énergie entre les réactifs et l'intermédiaire (carbocation).

Cependant, la conversion du carbocation isopropyl en bromure d'isopropyl est hautement exothermique.

C.1. La base de la loi de Markovnikov

La formation des deux carbocations possibles lors de la protonation du propène peut être schématisé dans un diagramme d'énergie.

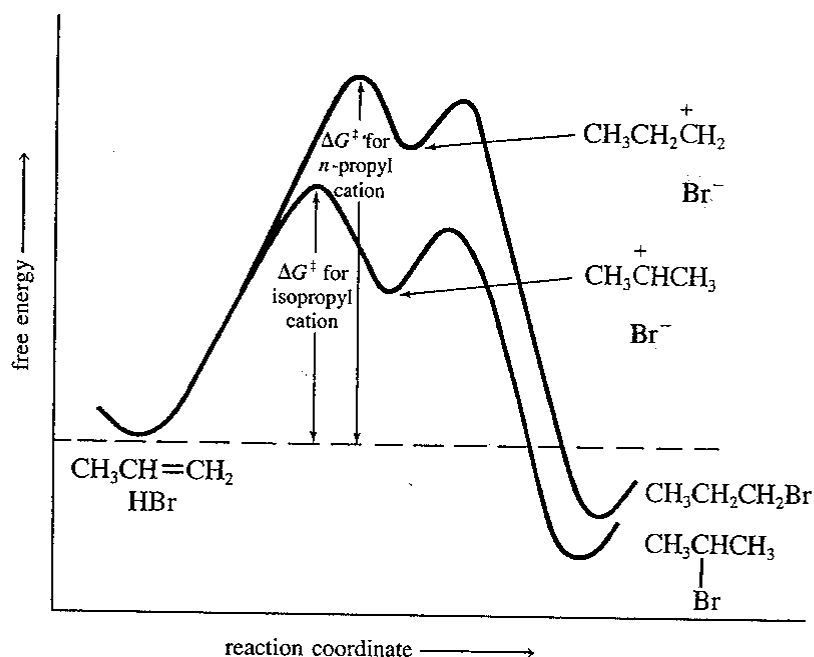


Figure 3: Diagramme de la comparaison des voies de réaction conduisant aux deux produits théoriquement possibles.

Les deux voies de réactions sont compétitives. Mais alors, *qu'est ce qui détermine la voie conduisant au plus abondant des produits?*

Des mesures indirectes ont montré que le cation isopropyl est plus stable que le cation n-propyl de 16 kcal/mole. Du diagramme d'énergie des deux voies de réaction, la large différence en stabilités du carbocation secondaire et primaire se reflète dans la grande différence en énergie d'activation pour la formation des deux espèces. La voie de réaction de plus basse énergie procède via le carbocation secondaire plus stable. La vitesse à laquelle ce dernier est formé est plus grande par rapport à celle de formation du carbocation primaire. Ainsi, le produit de la réaction sera celui résultant de l'intermédiaire formée avec la plus basse énergie d'activation, même si les considérations énergétiques globales permettent la formation de l'autre produit.

Donc: *les produits réellement obtenus sont déterminés par les vitesses relatives auxquelles ils sont formés et non par leur stabilité relative.*

C.2. Cinétiques d'une réaction à deux étapes: l'étape déterminante de la vitesse

Dans la réaction d'addition de HBr au propène, le diagramme d'énergie présente deux états de

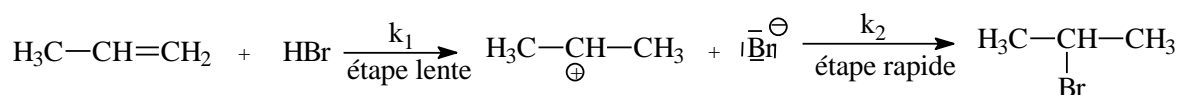
transition consécutifs. Ces deux étapes consécutives d'une même réaction globale ne doivent pas être confondues avec les deux réactions compétitives pour cette même réaction d'addition (schématisé sur le schéma ci-dessus).

Jusque maintenant nous nous sommes limités à la conversion du propène en cation isopropyl et nous n'avons pas considéré la réaction transformant ce cation en bromure d'isopropyl, produit de la réaction. Le cation isopropyl réagit dans une seconde étape de la réaction avec l'ion bromure, et nécessite une petite énergie d'activation pour former un second état de transition lequel donne le bromure d'isopropyl dans une réaction exothermique.

Comme l'énergie d'activation de cette deuxième étape est si trop petite comparée à celle de la première étape, la constante de vitesse pour la réaction entre le cation isopropyl et l'ion bromure est grande.

Pratiquement:

Une fois que les molécules sont activées jusque au premier maximum, elles contiennent plus qu'assez d'énergie pour passer au deuxième maximum. Par conséquent, même si normalement deux constantes de vitesse différentes sont impliquées au cours de la réaction globale conduisant à la formation du bromure d'isopropyl, les mesures expérimentales sont faites pour une d'entre elles, soit k_1 , la constante de vitesse de la première étape.



L'étape lente de la séquence réactionnelle *c.à.d* l'étape avec la plus haute énergie d'activation est connue sous le nom d'**étape cinétiquement déterminante** de la réaction.

III. REACTIONS DES COMPOSES ORGANIQUES

III.0. REACTIONS DES ALCANES

Ces réactions concernent essentiellement la dissociation des liaisons (combustion), la fonctionnalisation d'alcane dont la plus importante est l'halogénéation.

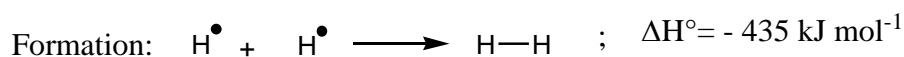
La combustion des alcanes fournit la plus grande part de l'énergie faisant fonctionner l'industrie de nos jours. Beaucoup d'alcane liquides et solides sont facilement obtenus à partir du pétrole. Donc, la nature fournit de grandes quantités d'hydrocarbures qui peuvent servir de «réserve de produits chimiques» c'est-à-dire de réactifs permettant la synthèse d'autres molécules organiques.

Les alcanes naturels résultent de la décomposition lente de la matière animale et végétale en présence d'eau mais en l'absence d'oxygène. Dans le gaz naturel, on y retrouve les plus petits alcanes, méthane, éthane, propane et butane. Le méthane y occupant une place prépondérante. Les alcanes étant non fonctionnalisés, la préoccupation majeure est de voir comment dissocier les liaisons, puis comment introduire des groupements fonctionnels et ainsi générer des composés utiles pour la synthèse et cela par un processus dit de fonctionnalisation. L'une des réactions importantes de fonctionnalisation est l'halogénéation.

Force des liaisons des alcanes : Génération de radicaux

Le rapprochement de deux atomes voulant établir une liaison entre-eux libère de l'énergie sous forme de chaleur, de ce fait, la rupture de cette liaison nécessitera la même quantité d'énergie sous forme de chaleur que celle libérée lors de sa formation. Cette énergie est appelée énergie de dissociation de la liaison $DH^\circ = \Delta H^\circ$ ou force de la liaison.

Ex : pour former et dissocier la molécule d'hydrogène, l'énergie libérée et à fournir vaut en valeur absolue 435 kJ/mole.



Les radicaux résultent d'une rupture homolytique d'une liaison. A cause de leur électron libre, les radicaux et les atomes sont très réactionnels, et ne peuvent pas, en général, être isolés. Cependant en concentration très faible, ces deux espèces chimiques peuvent être présentes en tant qu'intermédiaires non décelées de plusieurs réactions comme l'oxydation des graisses qui aboutit à la dégradation des aliments périssables.

Une autre manière de rompre une liaison consiste à transférer un doublet d'électrons assurant la liaison vers l'un des deux atomes. Cela résulte d'une rupture hétérolytique et conduit à la formation d'ions. Ce genre de rupture a lieu lorsque les atomes liés sont d'électronégativité différente et cela dans des solvants polaires pouvant stabiliser les charges négatives et positives des ions formés.

N.B. Les énergies de dissociation, DH° , se réfèrent uniquement à des ruptures homolytiques. Les liaisons résultant du recouvrement d'orbitales d'énergies et de formes comparables sont plus fortes que celles qui ne répondent pas ces critères. Ainsi, la force des liaisons entre l'hydrogène et les halogènes décroît selon la séquence $F > Cl > Br > I$, parce que l'orbitale p de l'halogène, responsable de la liaison devient plus grande et diffuse du fluor à l'iode et par conséquent le recouvrement avec l'orbitale 1s de l'hydrogène va diminuer dans le même sens.

La même tendance s'observe pour les liaisons entre les halogènes et le carbone.

La stabilité des radicaux conditionne les forces des liaisons C-H. Les énergies de rupture des liaisons C-H de divers alcanes montrent que ces dernières diminuent du méthane à un carbone primaire, puis secondaires et enfin tertiaire (Tableau 1).

Tableau 1: Energies de dissociation des liaisons dans les alcanes

composé	DH° (kJ/mole)	composé	DH° (kJ/mole)
CH_3-H	439	CH_3-CH_3	377
$\text{C}_2\text{H}_5-\text{H}$	410	$\text{C}_2\text{H}_5-\text{CH}_3$	360
$\text{C}_3\text{H}_7-\text{H}$	410	$\text{C}_3\text{H}_7-\text{CH}_3$	364
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-\text{H}$	410	$\text{C}_2\text{H}_5-\text{C}_2\text{H}_5$	343
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{H}$	395	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_3$	360
$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{H}$	389	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{CH}_3$	351
		$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	301

La liaison C-H est de moins en moins forte donc plus facile à rompre du méthane en passant par une liaison au carbone primaire puis secondaire et enfin tertiaire.

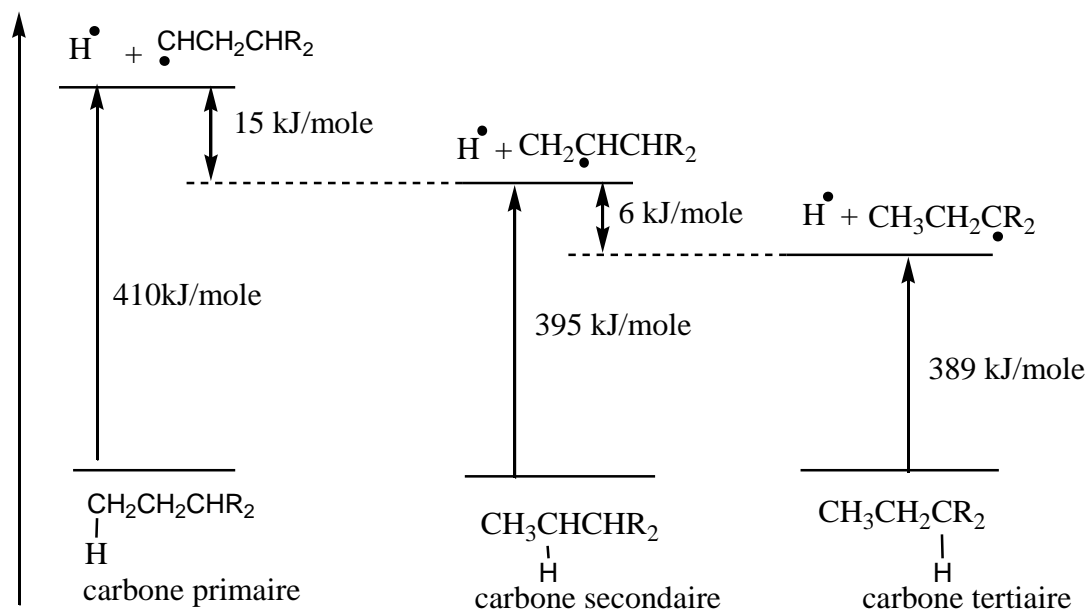


Figure 4: les énergies nécessaires pour former des radicaux d'un alcane du type $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHR}_2$ et stabilité relative des radicaux formés.

Pour la rupture de la liaison C-C, l'énergie de dissociation diminue en fonction de la stabilité des radicaux formés. La stabilité des radicaux étant croissante du radical méthyle au radical tertiaire.

Structure des radicaux alkyle: l'hyperconjugaison

A quoi est dû l'ordre de stabilité des radicaux?

En analysant de plus près la structure des radicaux, on constate qu'ils sont stabilisés par délocalisation des électrons au niveau du recouvrement de l'orbitale p du C radicalaire avec une liaison σ C-H voisine.

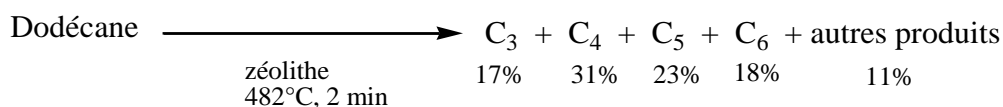
En considérant le radical méthyle, les mesures spectrales montrent que ce radical (et

probablement les autres radicaux alkyles aussi) se rehybride pour adopter une configuration quasi plane, décrit correctement par l'hybridation sp^2 . Dans ce cas, l'électron libre se retrouve dans l'orbitale p restante, perpendiculaire au plan de la molécule. Cette structure plane des radicaux alkyles aide à expliquer leurs stabilités relatives. Par exemple pour le radical ethyle, il y a un conformère où la liaison C-H du groupement méthyle est alignée et se recouvre avec un des lobes de l'orbitale p partiellement vide et cela s'appelle **hyperconjugaison**. Or une telle interaction entre une orbitale remplie et celle occupée par un seul électron se traduit par un effet stabilisateur. Lorsque le C radicalaire est lié à d'autres groupements alkyles, le nombre d'interaction par hyperconjugaison augmente: d'où l'ordre de stabilité des divers radicaux est la conséquence de cette hyperconjugaison croissante. La stabilisation issue de chaque interaction par hyperconjugaison est relativement faible (6 à 15 kJ/mole), c'est la stabilisation de radicaux par résonance qui est plus efficace. L'autre facteur contribuant à la stabilité relative des radicaux 2aires et 3aires, c'est la diminution importante du gêne stérique entre substituants lorsque la géométrie passe du tétraédrique dans les alcanes à une coplanéité dans les radicaux.

Le craquage du pétrole: exemple de pyrolyse

Connaissant les énergies de rupture des liaisons, on comprend mieux le comportement réactionnel des hydrocarbures soumis à des températures élevées. Par exemple, la conversion du pétrole brut en essence et autres hydrocarbures volatils. La distillation à elle seule ne permet pas de satisfaire la demande en ces hydrocarbures de faible masse molaire qui sont très recherchés. On doit donc recourir à un chauffage intensif pour scinder les plus longues chaînes carbonnées en fragments de plus petite taille.

Les températures élevées entraînent l'homolyse des liaisons c'est-à-dire la rupture tant au niveau des liaisons C-H que C-C, c'est ce qu'on appelle la **pyrolyse**. En absence d'oxygène, la pyrolyse engendre un mélange très complexe d'alcanes et d'alcènes. Dans certaines conditions, les proportions des produits de ces transformations peuvent être contrôlées de façon qu'il se forme une grande proportion d'hydrocarbures avec une longueur de chaîne déterminée. Parmi ces conditions on a: l'usage fréquent de catalyseurs particuliers comme les cristaux d'aluminosilicates sodiques (zéolithes). La pyrolyse du dodécane sous ce genre de catalyseur fournit un mélange d'hydrocarbures renfermant principalement des fragments de trois à six carbones.



Le pétrole constitue une source importante d'alcanes. Le pétrole brut, une huile visqueuse foncée est essentiellement un mélange de plusieurs centaines d'hydrocarbures différents, plus particulièrement d'alcanes à chaîne droite, quelques alcanes ramifiés et des quantités variables d'hydrocarbures aromatiques. Fragmenter les alcanes en de plus petites molécules est aussi appelé **craquage**. C'est une technique utilisée dans les raffineries pétrolières. Elle permet d'obtenir de l'essence et autres combustibles liquides à partir du brut.

Sa distillation permet d'isoler diverses fractions avec une distribution typique quant à la nature des produits (tableau 2). Cependant, la composition du pétrole varie largement selon l'origine de l'huile.

Vu que l'essence est plus sollicitée, il importe de voir comment augmenter sa fraction et cela est réalisé lorsque les huiles à haute températures sont soumises au craquage par pyrolyse. Le

craquage de l'huile résiduelle provenant de la distillation du pétrole brut fournit 30% de gaz, 50% d'essence, 20% d'huile de MM plus élevé et un résidu appelé coke.

Tableau 2: Distribution typique des produits après distillation du pétrole brut

Quantité (% du volume)	Point d'ébullition (°C)	Atomes de carbone	Produits
1-2	<30	C ₁ -C ₄	Gaz naturel, méthane, propane, butane, gaz de pétrole liquéfié (LPG)
15-30	30-200	C ₄ -C ₁₂	Ether de pétrole (C _{5,6}), ligroïne (C ₇), naphta, essence brute
5-20	200-300	C ₁₂ -C ₁₅	Kérosène, combustible pour chaudières
10-40	300-400	C ₁₅ -C ₂₅	Gazole, mazout, huile lubrifiante, cires, asphalte
8-69	>400 (non volatils)	> C ₂₅	Huile résiduelle, paraffines, asphalte (goudron)

Le reformage est un procédé utilisé pour convertir les alcanes en hydrocarbures aromatiques, vu que les aromatiques sont des combustibles hautement efficaces et aussi utilisés comme matière première dans l'industrie chimique. Un exemple de reformage est la conversion de l'heptane en toluène ou méthylbenzène.

Outre la pyrolyse, les alcanes peuvent-ils subir d'autres réactions? Oui : l'halogénéation radicalaire et la combustion.

Halogénéation

Considérons la chloration du méthane

Au cours de la réaction, les radicaux jouent un rôle fondamental et il se forme du chlorométhane et du HCl.

Etape par étape comment se fait la réaction?

Lorsque le méthane et le chlore sont mélangés à température ambiante et à l'obscurité, aucune réaction n'a lieu. Mais, en chauffant à 300°C ou en irradiant le mélange gazeux à la lumière UV, cette réaction se déroule et il y a formation du chlorométhane (CH₃Cl), du dichlorométhane (CH₂Cl₂), du trichlorométhane (chloroforme), CHCl₃ et du tetrachlorométhane (CCl₄).

La valeur négative de $\Delta H^\circ = -105$ kJ/mole pour cette réaction justifie que la réaction de formation du chlorométhane a lieu; mais, pourquoi pas à température ambiante? Le fait que la réaction soit exothermique ne signifie pas que la réaction est rapide ou spontanée. En effet, la vitesse d'une réaction dépend de l'énergie d'activation et elle est, visiblement, élevée pour ce cas. Pour s'expliquer cela ainsi que le rôle de l'irradiation quand la réaction se passe à température ordinaire, il est nécessaire d'élucider le mécanisme de la réaction.

En effet, le mécanisme justifie les conditions expérimentales exigées pour une réaction.

Qu'est-ce qu'un mécanisme ?

C'est une description détaillée, étape par étape, de tous les changements survenant au niveau des liaisons lors d'une réaction chimique. Le mécanisme rend compte de la séquence selon laquelle les liaisons se rompent et se forment, de même que des variations d'énergie associées à chacune des étapes. De telles informations sont importantes lorsqu'on examine les transformations issues des molécules complexes et lorsqu'on essaie de comprendre les conditions expérimentales exigées par de telles réactions.

Pour la chloration du méthane, le mécanisme comprend trois étapes : l'amorçage, la propagation et la terminaison.

Dans la chloration du méthane, l'observation est que la réaction a lieu si le mélange de CH_4 et Cl_2 est soit chauffé à 300°C , soit irradié par la lumière. Or dans de telles conditions, le méthane est stable alors que le chlore subit un clivage homolytique en deux atomes de chlore. Donc, la première étape du mécanisme consiste en la rupture homolytique, induite par la chaleur ou par la lumière, de la liaison Cl-Cl, molécule la plus fragile avec $\Delta H^\circ = 243 \text{ kJ/mole}$. C'est l'étape d'**amorçage**. Un nombre relativement petit de processus d'amorçage suffit pour que de nombreuses molécules de méthane et de chlore se convertissent en produits. Dès que l'amorçage est déclenché, les étapes suivantes se font d'elles-mêmes et à répétition ; elles peuvent donc se produire plusieurs fois sans ajout d'autres atomes de chlore résultant de l'homolyse du Cl_2 .

Deux étapes de propagation sont responsables de ce phénomène :

- ⇒ arrachement d'un atome d'hydrogène du méthane par un atome de chlore générant comme produit un radical méthyl et du chlorure d'hydrogène
- ⇒ Le radical méthyl arrache un atome de chlore de l'une des molécules de chlore mis dans le mélange, ce qui engendre du chlorométhane et un nouvel atome de chlore.

Ce dernier va enclencher une autre propagation en arrachant un hydrogène du méthane et ainsi de suite.

Lorsque toutes les molécules de méthane auront réagi alors les radicaux peuvent interagir entre-eux pour finaliser la réaction et là il peut se former de l'éthane. Ce serait l'étape de **terminaison**. L'ensemble du processus est ce qu'on appelle une réaction en chaîne.

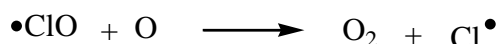
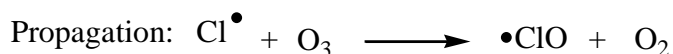
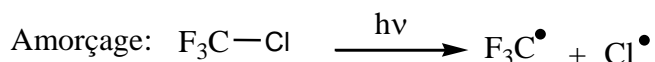
Pour que la réaction ne génère que du chlorométhane et non du di-, tri et tetra-chlorométhane, il suffira d'introduire dans le mélange réactionnel du méthane en excès, de sorte que l'atome de chlore réactionnel soit en contact du méthane que du produit de la réaction (CH_3Cl). Ainsi, on aura assuré une bonne sélectivité dans la formation du produit de la réaction.

Les autres halogènes, à part l'iode, réagissent de la même manière par un mécanisme radicalaire pour former des halogénométhane correspondants. Les énergies de leur dissociation sont plus faibles que pour le Cl_2 , ce qui fait que l'amorçage est plus facile. Le fluor est le plus réactif alors que l'iode est le moins réactif. Lors de ces processus d'halogénéation radicalaire, la première étape de propagation est toujours plus lente que la seconde. Elle devient de plus en plus exothermique et donc son énergie d'activation diminue lorsque le brome est remplacé par le chlore puis par le fluor. Ce qui est en accord avec les réactivités relatives des halogènes. L'iodation du méthane, elle, est endothermique et n'a pas lieu.

Si l'on considère l'halogénéation des alcanes supérieurs, on constate que la réactivité relative des hydrogènes primaires, secondaires et tertiaires suit la tendance attendue en se référant à la force relative de leurs liaisons C-H. La sélectivité est meilleure à basse température.

Dans ces réactions de substitutions radicalaires, tout accroissement de la réactivité va de pair avec une diminution de la sélectivité. Ainsi, les halogènes les plus réactionnels comme le fluor et le chlore, présentent vis-à-vis des divers types de liaisons C-H, un pouvoir discriminatif bien moindre que le brome qui est moins réactionnel.

N.B. Certains composés chlorés synthétisés à l'industrie sont responsables de la destruction de la couche d'ozone de la stratosphère. Ce sont les chlorofluorocarbures (CFC) ou fréons qui, sous l'action de la lumière UV libèrent des atomes de chlore qui vont enclencher la réaction avec l'ozone.



Comme les fréons sont largement utilisés au quotidien dans les réfrigérateurs et climatiseurs, on est appliqué actuellement à trouver des substituts des CFC.

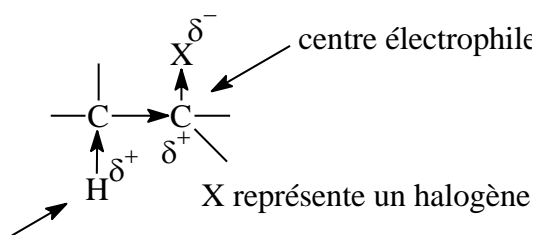
Combustion.

Les énergies de liaisons sont évaluées par les chimistes en établissant les contenus calorifiques relatifs des molécules considérées comme un tout. Pour cette évaluation, c'est la réaction de combustion ou oxydation complète, commune à la plupart des substances organiques en les convertissant en CO_2 et H_2O , qui est exploitée. La chaleur libérée lorsqu'une molécule est brûlée est appelée chaleur de combustion.

Les chaleurs de combustion des alcanes et autres molécules organiques permettent d'estimer quantitativement leur contenu énergétique et de ce fait leurs stabilités relatives. En effet des alcanes isomères ne libèrent pas la même quantité d'énergie alors qu'ils donnent formation aux mêmes produits. Par exemple la chaleur de combustion du butane ($\Delta H^\circ_{\text{comb}} = -2876.1$ kJ/mole) est de 8,4 kJ/mole supérieure à celle du methyl-2 propane ($\Delta H^\circ_{\text{comb}} = -2867.7$ kJ/mole), son isomère. Autrement dit le butane est thermodynamiquement moins stable que son isomère.

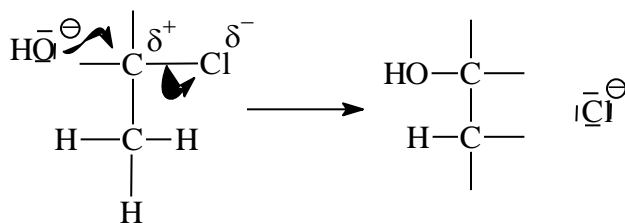
III.1. REACTIONS DES DERIVES HALOGENES – HALOGENURES D'ALKYL

Les principales réactions des dérivés d'halogénures d'alkyle sont les réactions de substitution nucléophile et d'élimination. Un halogénure d'alkyl possède deux sites de réactivité:



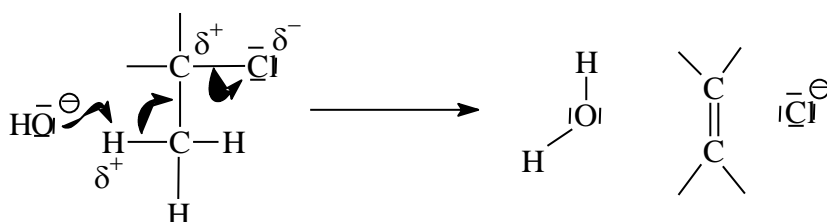
atome d'hydrogène avec
une charge positive partielle

En effet, dans une molécule d'halogénure d'alkyl, l'atome d'halogène très électronégatif polarise la liaison C-X conférant ainsi à l'atome de C et deux hydrogènes qui lui sont proches, un caractère partiellement positif. L'atome de C portant la charge positive est un centre électrophile. Un nucléophile réagira avec l'halogénure d'alkyl à cet atome de C en déplaçant l'halogène dans une réaction de substitution nucléophile.



Réaction de substitution nucléophile

Les nucléophiles forts comme les bases fortes déplacent aussi un proton à partir d'un atome de C adjacent au centre électrophile. L'halogène est éliminé et une double liaison se forme. Cette réaction est appelée une réaction d'élimination et est l'inverse de la réaction d'addition d'un halogénure d'hydrogène sur une double liaison vue précédemment.

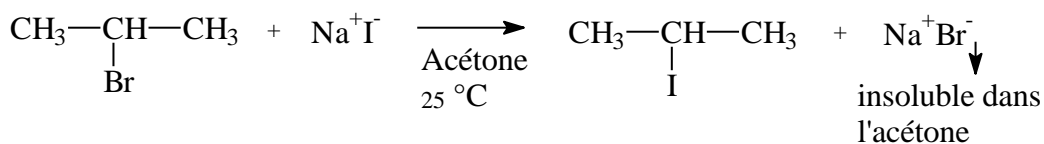


Les réactions d'élimination accompagnent normalement les réactions de substitution nucléophile. Dans ce chapitre, on étudiera les mécanismes de ces deux types de réaction et les facteurs qui les influencent.

III. 1. 1. Comparaison des réactions de substitution et d'élimination

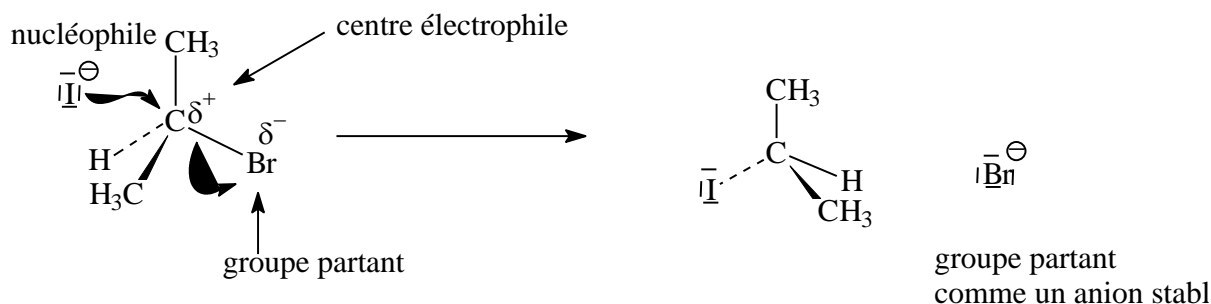
Prenons le cas du bromure d'isopropyl, il peut subir deux réactions:

1. Les ions iodures en solution dans l'acétone se substituent aux ions bromures, à température ambiante pour former l'iodure d'isopropyle.



La réaction est réversible, mais vu que le bromure de sodium n'est pas soluble dans l'acétone, comme l'iodure de Na, alors il précipite entraînant la réaction dans un seul sens (= formation de l'iodure d'isopropyle)

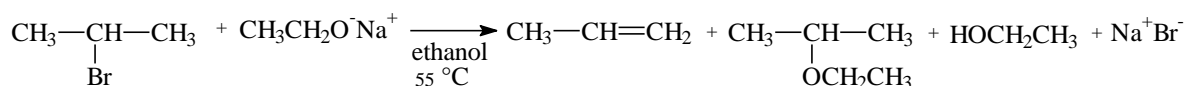
Schéma ou mécanisme de la réaction



Une espèce stable qui peut être détachée de la molécule lors de la réaction est appelée Groupe partant (leaving group). Le déplacement de ce groupe partant par un nucléophile constitue une **réaction de substitution nucléophile**

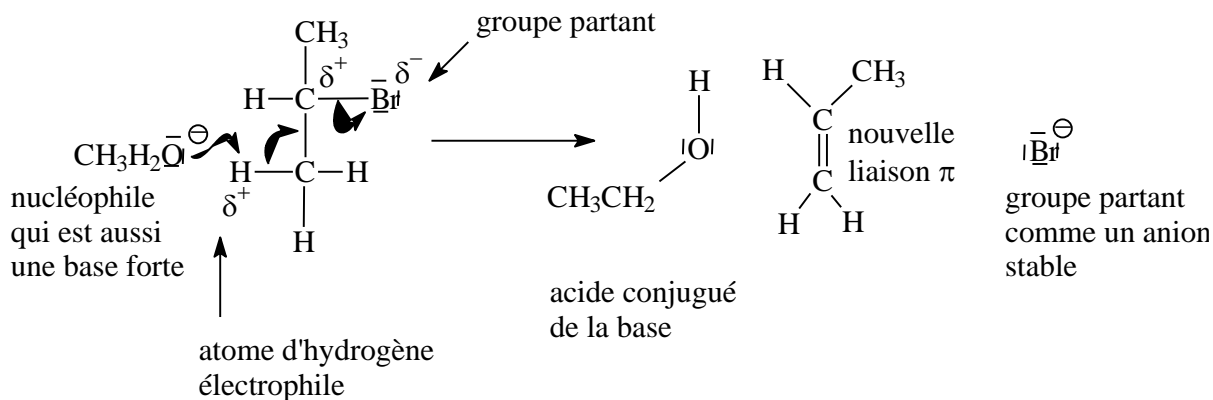
En chauffant le bromure d'isopropyle avec une base forte comme l'éthoxyde de Na dans l'éthanol, un mélange de produits est formé.

Réaction globale



Une réaction, dans laquelle, une espèce stable est éliminée et qu'une liaison multiple est aussi formée, est appelée **réaction d'élimination**

Mécanisme de la réaction d'élimination



Comme les réactions d'élimination et de substitution apparaissent presque toujours en compétition, les facteurs pouvant déterminer laquelle des deux réactions prédomine sont: *la nature des réactifs et le solvant utilisé.*

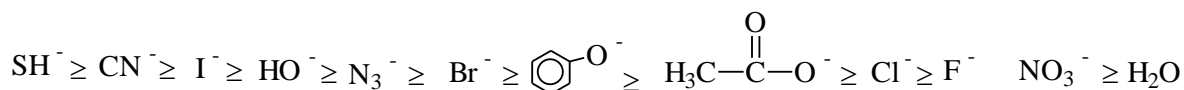
Un bon nucléophile mais base faible (ion I^-) donne lieu à une réaction de substitution principalement tandis l'ion éthoxyde bon nucléophile et base forte donne lieu principalement à une réaction d'élimination et seulement une petite quantité du produit de substitution.

III. 1. 2. Nucléophilie et effets de solvant

A. Basicité & nucléophilie

La basicité et la nucléophilie décrivent des phénomènes différents. La basicité d'une substance indiquée par le pKa de son acide conjugué est une mesure d'une propriété thermodynamique d'un système. Lorsqu'un nucléophile déplace un proton d'un halogénure

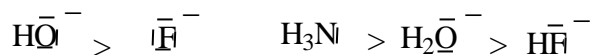
d'alkyl, (exemple précédent) le nucléophile se comporte comme une base de Brønsted. Les nucléophilies des différentes bases sont déterminées en mesurant les taux de réaction de substitution occasionnées par les nucléophiles correspondant. Par exemple, les nucléophilies des différents ions et molécules neutres ont été déterminées en utilisant les taux de leur réaction de substitution avec le bromure de méthyle dans l'eau :



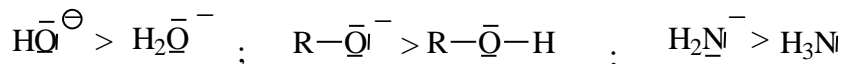
En d'autres termes, l'anion hydrosulfure, SH^- est meilleur nucléophile que l'ion hydroxyl, OH^- dans l'eau parce qu'il réagit plus vite avec le centre électrophile. Notez que l'électrophile dans ces réactions est un atome de C, alors que dans les réactions utilisées pour mesurer la basicité, l'électrophile est un proton.

En examinant les nucléophilies relatives données, plusieurs tendances se dégagent :

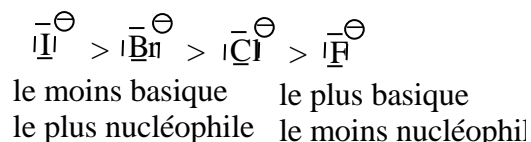
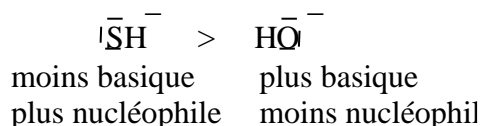
1. Pour les nucléophiles d'une même période dans le tableau périodique, la nucléophilie décroît avec l'accroissement de l'électronégativité et la basicité décroissante.



2. Les anions sont des nucléophiles plus efficaces par rapport à leurs acides conjugués non chargés



3. Pour les anions formés à partir d'éléments d'un même groupe du tableau périodique, la nucléophilie augmente de haut en bas. Ceci est l'inverse de leur ordre de basicité.



Deux facteurs déterminent ces nucléophilies relatives:

- l'effet du solvant
- la polarisabilité de l'atome, centre électrophile, *c. à d.* la facilité avec laquelle les électrons d'un atome peuvent se donner une autre orientation si un centre chargé est dans les

alentours de cet atome. En général, les atomes accroissent de volume en descendant dans un groupe du tableau périodique, si bien que la polarizabilité s'accroît dans le même sens. Ces éléments deviennent moins basiques mais plus nucléophile. Cependant la polarizabilité n'est pas très importante dans la formation de la liaison avec le proton lequel pourtant constitue un centre fortement concentré en charge positive.

L'importance de solvant dans la détermination de la nucléophilie est devenue claire en étudiant des réactions en phase gazeuse, où les nucléophilies relatives sont assez différentes de celles mentionnées plus haut. Par exemple, l'ion fluorure en phase gazeuse est le meilleur nucléophile (par rapport à l'ion bromure). Ceci s'explique par l'usage des solvants comme l'eau, éthanol et méthanol dans la détermination de nucléophilies relatives de ces ions halogénures. Or ces solvants ont des groupements hydroxyl qui s'impliquent dans la formation des liaisons hydrogènes. Plus l'ion est petit, plus sa charge négative est concentrée et il sera le plus solvato par un solvant comme l'éthanol.

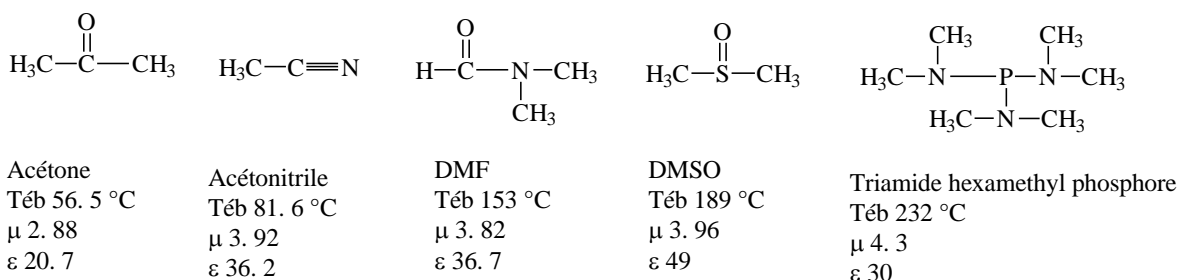
Ainsi l'ion Cl^- sera plus fortement lié par des liaisons H que l'ion bromure dans de telle solution.

La liaison H diminue la disponibilité des électrons non liés de l'anion et décroît par conséquent sa nucléophilie.

Dans des cas pareils, il faut utiliser des solvants polaires mais aprotiques qui solvatent moins les ions intermédiaires des réactions ou des réactifs ioniques. Ces solvants sont:

l'acétone, l'acétonitrile, le diméthyleformamide (DMF), le diméthylesulfoxyde (DMSO) et le triamide hexaméthylephosphorique.

Leurs structures respectives sont:



Le taux ou la vitesse des réactions de substitution nucléophile dans ces solvants sont plus élevés que ceux obtenus dans les alcools.

Dans ces solvants polaires mais aprotiques, la nucléophilie approche de près la basicité. Par exemple Br^- est meilleur nucléophile que Cl^- dans le méthanol mais cet ordre est inversé dans le DMF dans lequel Cl^- n'est pas impliqué dans les liaisons H et l'ion Cl^- plus basique devient aussi le meilleur nucléophile dans les solvants aprotiques.

III. 1. 3. Notion de Groupes partant

- *Caractéristiques d'un bon groupe partant*

- La stabilité du carbocation formé par son détachement

- la basicité du groupe partant, si le groupe partant est une base conjuguée d'un acide faible alors il n'est pas un bon groupe partant en d'autres termes si les groupes partants constituant des bases faibles alors ce sont de bons groupes partant.

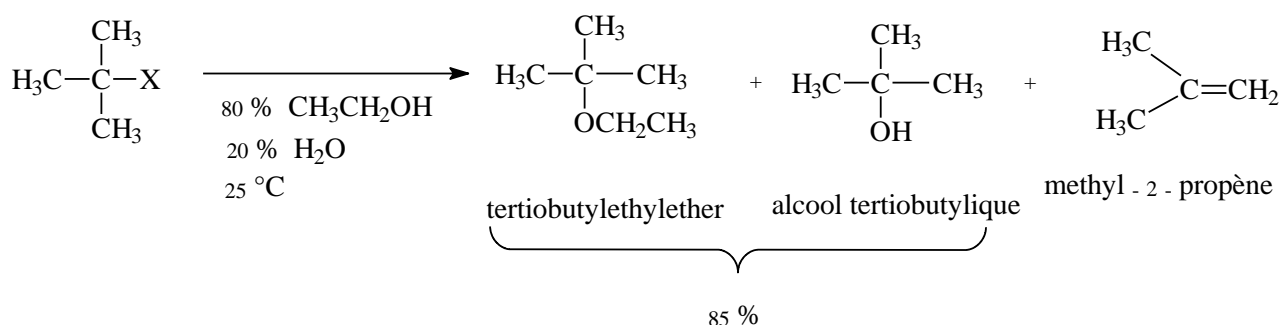
Parmi les halogénures, l'ion Cl^- constitue le meilleur groupe partant tandis que l'ion fluorure est le plus mauvais.

$\text{F}^- < \text{Cl}^- < \text{Br}^- < \text{I}^-$

Par exemple: en solution éthanolique aqueuse, l'iodure de tertio-butyl réagit 25 fois plus rapidement que le bromure correspondant lequel à son tour réagit 44 fois plus vite que le chlorure.

La basicité et la nucléophilie d'un composé sont des données relatives et non absolues. Elles dépendent :

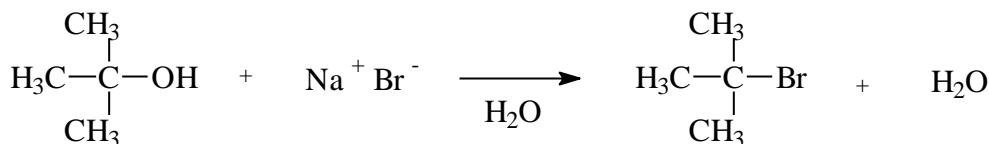
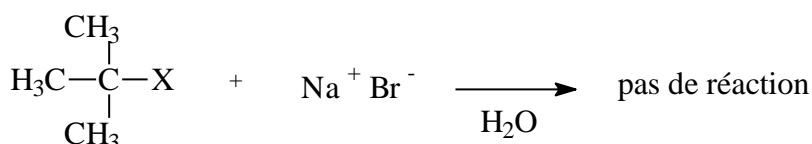
- des autres réactifs dans la réaction
- des autres ions présents dans la solution
- du solvant et
- du degré de solvatation des ions



Cette réaction sera plus rapide si $x = \text{I}$ et la plus lente quand $\text{X} = \text{Cl}$

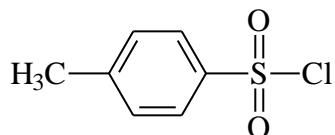
- *Formation de meilleurs groupes partant*

Les fonctions $-\text{OH}$ étant de mauvais groupes partant (parce que base conjugué d'un acide faible H_2O), ils sont souvent protonés par les acides forts pour former un nouveau groupe partant constitué par l'eau (base conjuguée d'un acide fort, l'acide hydronium).



Cependant, un alcool protoné est un intermédiaire ionique non isolable et qu'on ne peut pas conserver si bien qu'il est préférable de convertir les alcools en composés stables et isolables possédant de bon groupes partant sur eux.

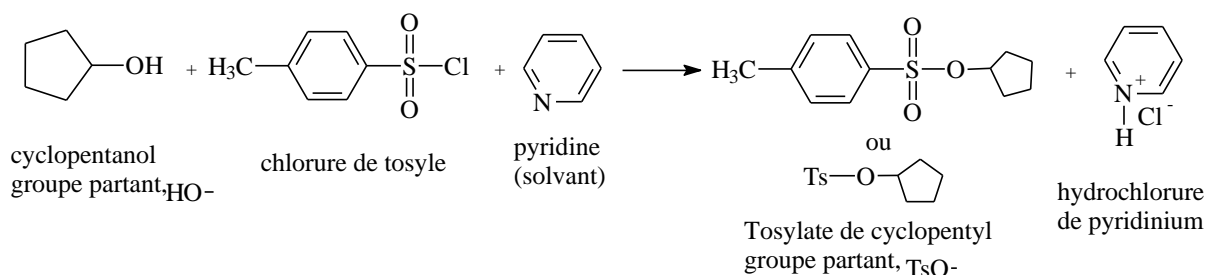
Une stratégie qui a réussi est celle de convertir l'alcool en ester d'un acide relativement fort, l'acide *p-toluène sulfonique*, $\text{pK}_a \sim -0.6$. Cet acide est un dérivé organique de l'acide sulfurique. Le chlorure du *p-toluène sulfonyl* communément appelé *chlorure de Tosyl* réagit facilement avec un alcool.



Chlorure de *p* - toluène sulfonyl
ou

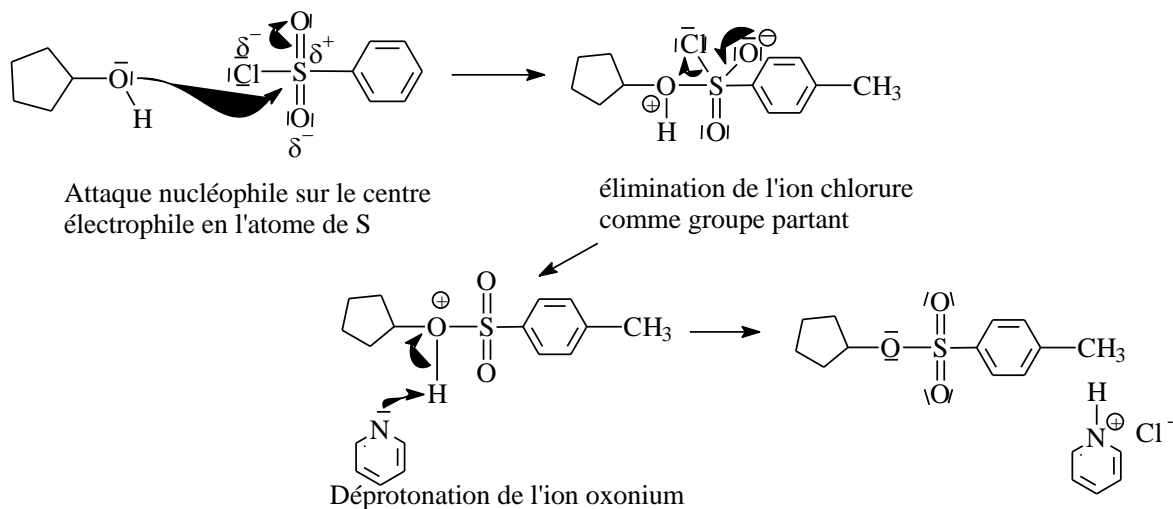
chlorure de tosyle (TsCl)

Exemple de réaction du chlorure de Tosyl avec un alcool



Le solvant pyridine est une base utilisée pour neutraliser l'acide chlorhydrique formé.

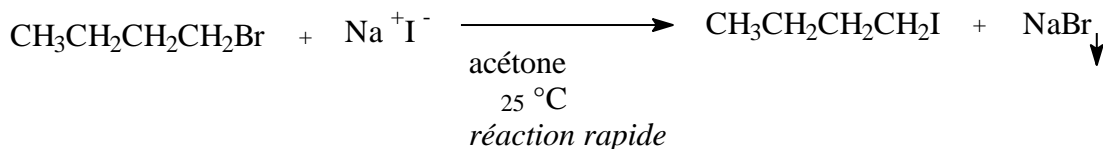
Mécanisme de cette réaction de conversion d'un mauvais en un bon groupe partant



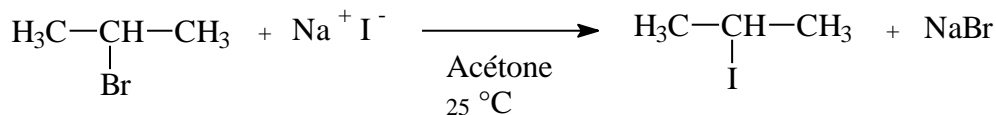
III. 1. 4. Réactions de substitution des halogénures d'alkyls primaires et secondaires

A. Preuve expérimentale pour une substitution sans intermédiaire cationique

En faisant réagir bromure de *n*-butyl avec l'iodure de sodium dans l'acétone il y a précipitation de NaBr prouvant la substitution de l'iodure au bromure



Par ailleurs, le bromure isopropyl, dans les mêmes conditions, réagit mais plus lentement que le bromure de n-butyl.



Réaction lente

Par contre, le bromure de tertibutyl dans ces conditions, ne réagit pas.

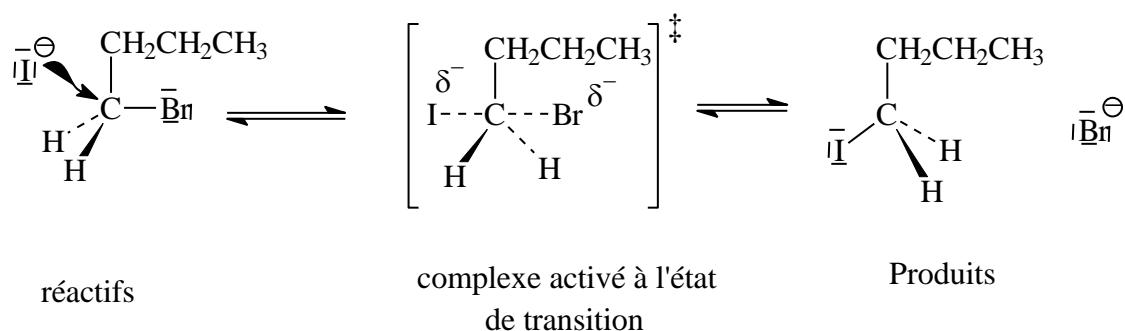
⇒ Cet ordre de réactivité des halogénures d'alkyl est tout à fait inverse à l'ordre de stabilité des carbocations. L'acétone n'étant pas un bon solvant ionisant, toute réaction procédant dans ce solvant doit suivre une voie qui n'implique pas la formation de carbocations.

B. Cinétique des réactions de substitution des halogénures d'alkyls primaires -La réaction de substitution nucléophile de second ordre ou S_N^2

Pour étudier le mécanisme d'une réaction, les chimistes examinent souvent comment la vitesse de la réaction dépend des concentrations des espèces réagissantes. La mesure de cette vitesse pour la réaction du bromure de n-butyl avec les ions iodures dans l'acétone, montre effectivement qu'elle dépend des concentrations des deux réactifs. Une augmentation de la concentration de l'un ou l'autre réactif entraîne une augmentation proportionnelle de la vitesse de la réaction.

$V = k [\text{-nBuBr}] [\text{I}^-]$; où v = vitesse de la réaction, Bu = butyl et k = constante de vitesse de second ordre pour cette réaction particulière à une température donnée et dans un solvant donné.

Pour cette réaction, l'état de transition est supposé renfermer les 2 espèces réagissantes selon le schéma suivant:



L'ion iodure, I^- (un nucléophile) approche le bromure de butyl, les électrons de I^- passent au carbone électrophile tandis que la liaison $\text{C}-\text{Br}$ se relâche et s'étend. La façon, la moins énergétique et la moins encombrée, pour l'ion iodure d'approcher le bromure d'alkyl; est de le

faire à partir du côté opposé de l'ion bromure en partance. De cette façon leurs charges négatives respectives peuvent être maintenues aussi séparées que possible. Et à l'état de transition il se forme une liaison partielle entre le C et l'iodure lequel C est toujours lié à l'atome de brome, commençant à s'ioniser. Le complexe activé a 5 groupes autour du C électrophile qui est pentacoordiné.

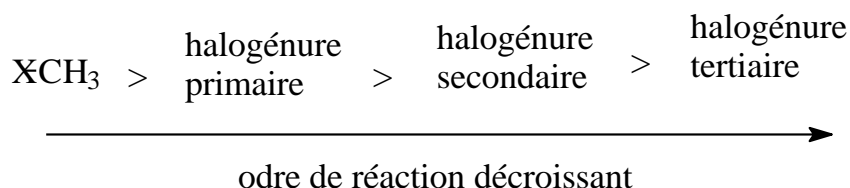
Ce genre de réaction appartient à la classe des réactions de substitution nucléophile **bimoléculaire** ou **SN₂**.

Le terme bimoléculaire se réfère au fait que, dans l'état de transition de ce type de réaction, deux espèces subissent de changement des liaisons. On se réfère à ces réactions comme à des réactions SN₂. Une réaction SN₂ se déroule en une seule étape.

C. Effets stériques dans des réactions SN₂

L'étude de l'effet des structures des réactifs sur la réactivité en SN₂ a montré que le bromure de méthyle réagissait plus facilement *c. à d.* rapidement que le bromure d'éthyle dans lequel un hydrogène du méthyle est remplacé par un groupement –CH₃ et la réaction était encore plus lente pour l'halogénure d'alkyl tertiaire où tous les hydrogènes du groupement CH₃ sont remplacés par des groupements alkyls.

Donc en réactions SN₂, l'ordre de réactivité des halogénures d'alkyls est le suivant :



L'état de transition devient progressivement encombré avec le nombre d'alkyl croissant sur l'atome de C, centre électrophile sur lequel la substitution se passe. Cette décroissance de la réactivité suite à la forte substitution du C centre électrophile par des groupements volumineux est connue sous le nom d'"effet d'encombrement stérique" ou "effet stérique" tout court.

En fait, ces groupements méthyles, dans le cas du bromure de tertio-butyl par exemple, empêchent l'approche de l'ion iodure sur le centre électrophile.

D. Inversion de configuration lors d'une SN₂ - INVERSION DE WALDEN

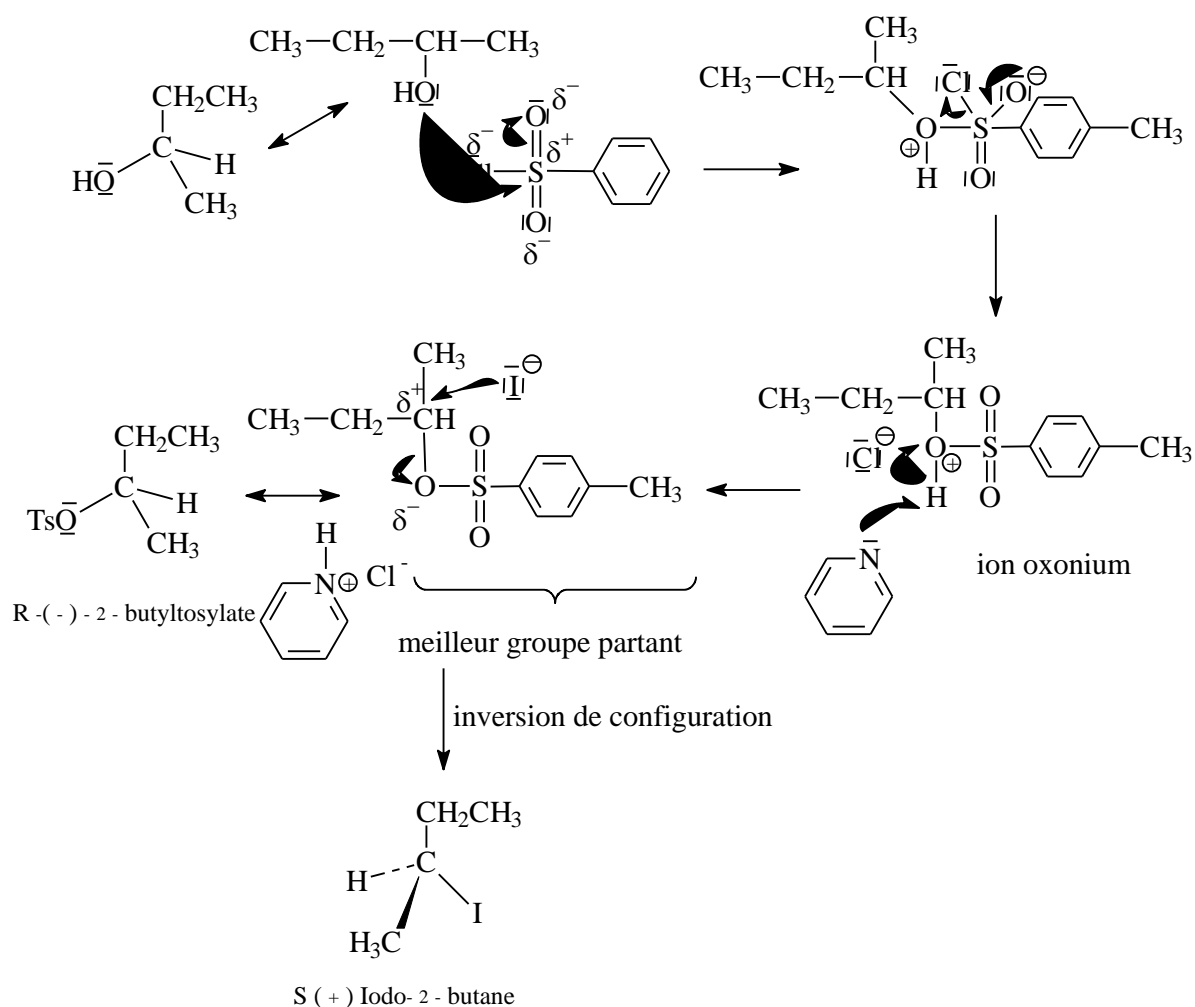
Une inversion de configuration a lieu lors de la réaction SN₂ sur l'atome de C électrophile et stéréocentre. Il a été prouvé et démontré que lorsque le composé chiral (S) - (+)bromo-2-butane réagit avec l'ion iodure dans l'acétone, il se forme le produit iodo-2-butane avec une configuration R.

Si dans la même réaction on utilise l'ion bromure à la place d'ion iodure, il se forme l'énantiomère (R)(-) bromo-2-butane.

Cette inversion de configuration est également connue sous le nom d'inversion de Walden qui l'a découverte en 1893. Elle ne se déroule que s'il y a rupture et reformation de liaison sur le stéréocentre.

! Toute réaction de substitution nucléophile bimoléculaire ne s'accompagne pas d'inversion de configuration.

Par exemple, la réaction entre le R(-) butanol-2 et chlorure de Tosyl débouche sur un composé tosylate de même configuration R. Ceci parce que dans cette réaction aucune liaison du stéréocentre n'a été rompue. Par contre la réaction de substitution de l'ion iodure sur le tosylate obtenue est une S_N2 et l'iodo-2-butane résultant est de configuration S.



En résumé:

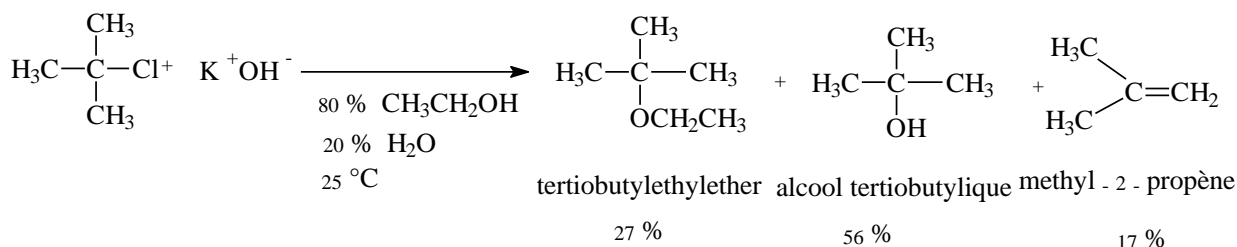
L'ordre de réactivité des halogénures d'alkyls est croissante du tertiaire au primaire une S_N2 se caractérise par:

- sa dépendance en concentration des deux réactifs
- par l'effet de l'encombrement stérique autour du C électrophile et stéréocentre
- par l'inversion de configuration lorsque la substitution a lieu sur le stéréocentre

III.1. 5. Cinétique et stéréochimie des réactions de substitution où les carbocations servent d'intermédiaires

A. Cinétique d'une réaction de substitution nucléophile premier ordre: S_N1

Exemple: Réaction de substitution du chlorure de tertiobutyl



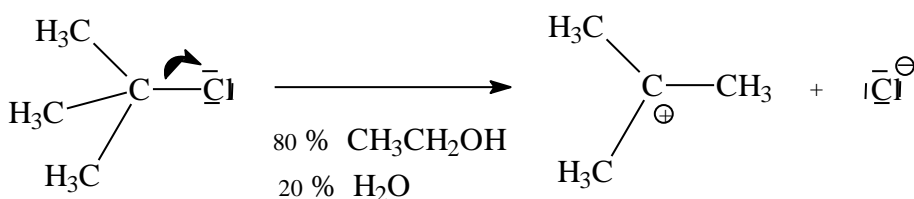
On a vu que dans la réaction du chlorure de tertibutyle avec KOH dans un mélange de solvant d'éthanol 80 % et 20 % d'eau à 25°C, il a été observé que la vitesse de conversion du chlorure d'alkyl en produits est indépendante de la concentration en KOH.

La vitesse de la réaction est seulement proportionnelle à la concentration de l'halogénure d'alkyl dans le mélange réactionnel.

$$V = k [\text{tert-BuCl}]$$

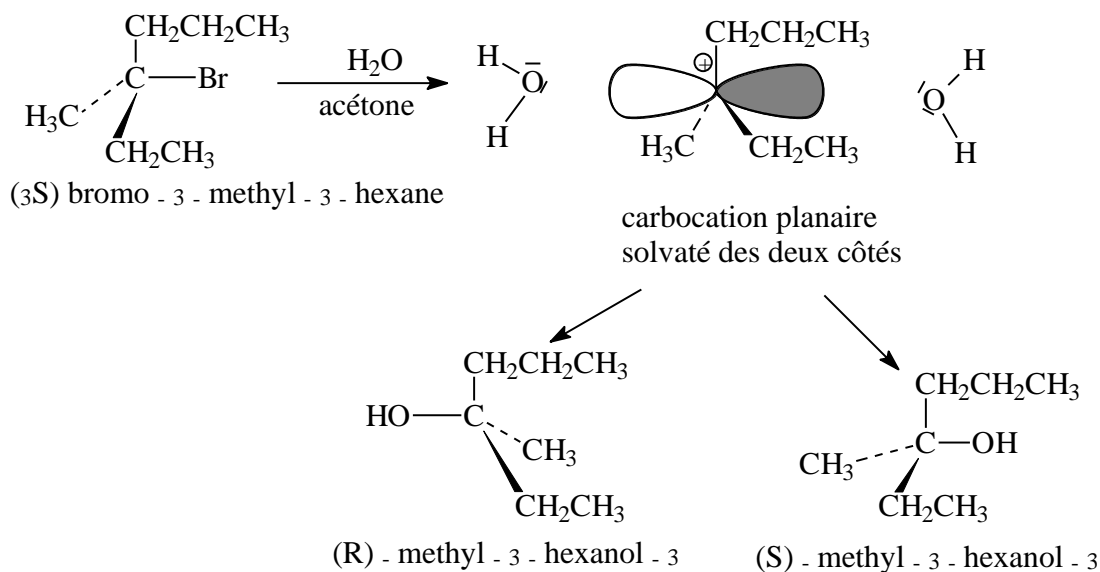
La réaction est donc de premier ordre en concentration d'halogénure d'alkyl.

L'étape cinétique déterminante est celle de l'ionisation de l'halogénure. Seule une espèce de réactifs subit des changements au niveau des liaisons dans l'état de transition pour l'étape cinétique déterminante. Cette réaction est donc classée parmi les **réactions unimoléculaires** ou **SN₁**.



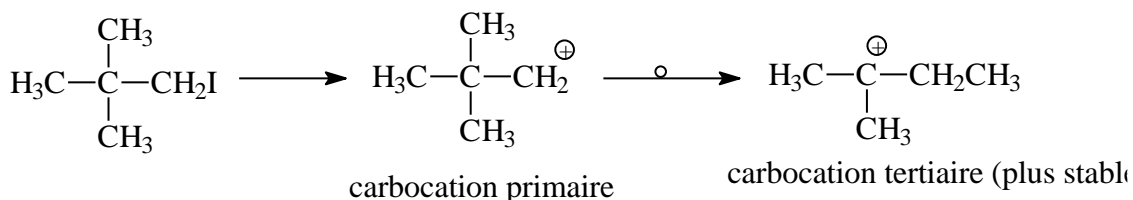
L'étape hautement énergétique est celle de la rupture de la liaison C-Cl assisté par la solvation des ions formés. Une étude sur l'effet du solvant sur la vitesse des réactions unimoléculaires a montré que la réaction devient 750 fois plus rapide si le solvant est changé du mélange de 90 % éthanol : 10 % eau en 40 % éthanol : 60 % eau. Ceci montre combien la solvation est plus importante dans ce genre de réactions. Cette augmentation de la vitesse s'explique alors par le fait que l'eau avec sa constante diélectrique élevée ($\epsilon = 78,5$) que que l'éthanol ($\epsilon = 24,3$) augmente la capacité d'ionisation du mélange solvant et solvate mieux les ions formés. Le solvant, plus il est polaire, plus il aide à stabiliser l'état de transition et abaisse du même coup l'énergie d'activation pour la réaction. Ce qui augmente la vitesse de la réaction.

Une fois le carbocation formé, il est soumis à **deux réactions de compétition**: **réaction avec le nucléophile** ou **perte d'un proton** comme nous l'avons déjà vu. Cependant, dans le cas où la réaction se déroule dans un solvant pouvant servir de nucléophile alors le carbocation réagit aussi avec le solvant et on parle de **réaction de solvolèse**.



On voit qu'il se forme des produits avec les 2 configurations, et si jamais leurs quantités s'égalent, alors il se forme un **mélange racémique** d'alcools sans activité optique.

Donc des réactions S_N1 réalisées sur des composés chiraux donnent lieu à la formation d'un mélange racémique. De plus, avec de telles réactions, il y a possibilité de réarrangement du carbocation, lequel réarrangement donne lieu à un autre type de produit (plus stable) surtout lorsque la S_N1 se déroule sur des halogénures d'alkyls primaire et secondaire. Les carbocations formés ont tendance à se réarranger pour former le carbocation le plus stable.



III.1. 6. Comparaison des réactions S_N1 et S_N2

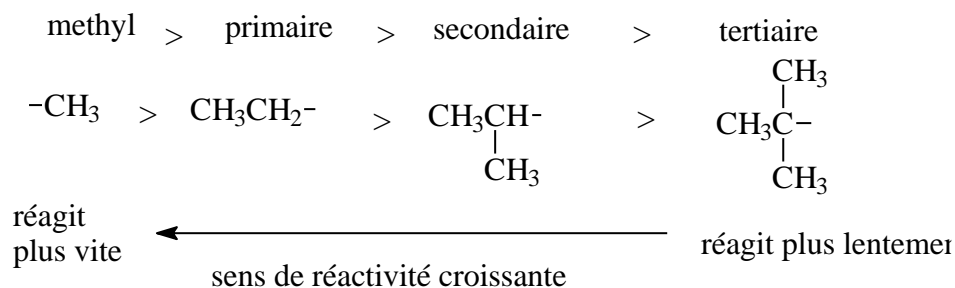
Comprendre les facteurs qui régissent ces réactions permettent de manipuler les paramètres tels que le solvant et la nature et la concentration du nucléophile afin d'obtenir les produits voulus.

En résumé

De réactions presque pure S_N2 sont favorisées avec des halogénures d'alkyls primaires dans de solvants polaires mais aprotiques comme l'acétone qui n'induisent pas l'ionisation et avec de bons nucléophiles comme les ions iodure, bromure, hydroxyde et ethoxyde.

La vitesse d'une réaction S_N2 décroît avec le volume des substituants du C centre électrophile (= effet stérique) et aussi avec les halogénures secondaires et tertiaires.

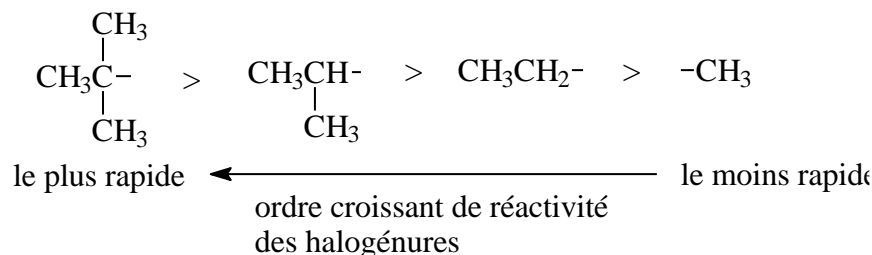
Donc pour S_N2 , l'ordre de réactivité des halogénures d'alkyl est le suivant



- De réactions presque pures $\text{S}_{\text{N}}1$ ont lieu avec des halogénures d'alkyl tertiaires, ou autres composés donnant de carbocations stables dans de solvants ionisant comme eau, alcools aqueux ou acétone aqueux. Dans de solvants ionisants, spécialement sans autre nucléophile présent dans le mélange réactionnel, les halogénures d'alkyl tertiaires réagissent plus rapidement.

La vitesse de réaction décroît dans le sens d'halogénures d'alkyl tertiaire au primaire en passant par le secondaire.

Ordre de réactivité en $\text{S}_{\text{N}}1$

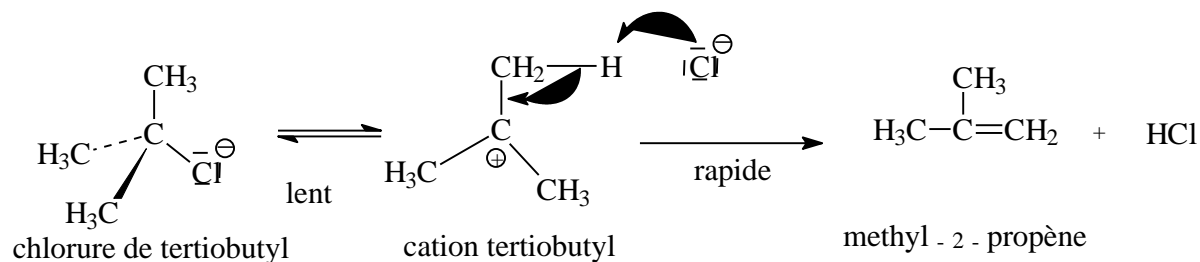


III.1.7. Réactions d'éliminations

A. La réaction E_1 en compétition avec celle $\text{S}_{\text{N}}1$

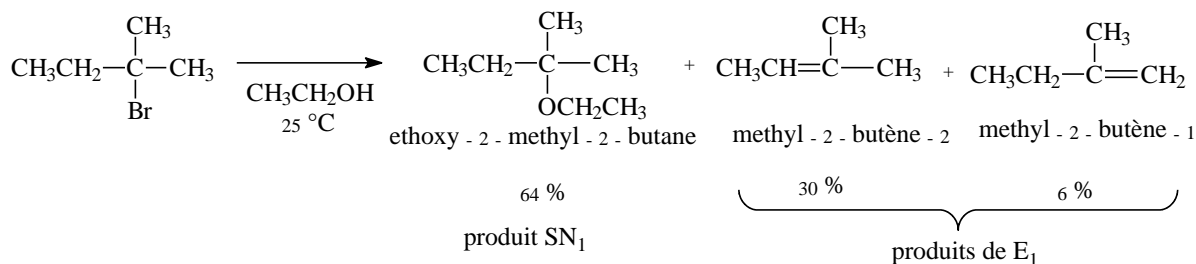
Les réactions d'élimination accompagnent toujours les réactions de substitution et se déroulent à un degré moindre ou élevé selon les conditions de réaction.

Le carbocation, formé lors de toute réaction $\text{S}_{\text{N}}1$, perd ou cède un proton à une base présente dans le mélange réactionnel pour former un alcène. C'est ce qu'on appelle une élimination unimoléculaire ou Réaction E_1 . L'étape déterminante pour cette réaction est celle de l'ionisation unimoléculaire de l'halogénure d'alkyl. Pour le cation tertio-butyl, une seule alcène est possible comme produit :



Par contre, si le carbocation est d'une structure tel que différents types d'hydrogène (protons) puissent être cédés, alors on observe la formation d'un mélange d'alcènes différents, l'alcène le plus substitué étant le plus largement formé.

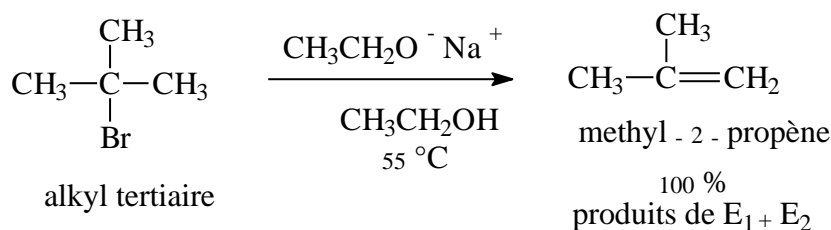
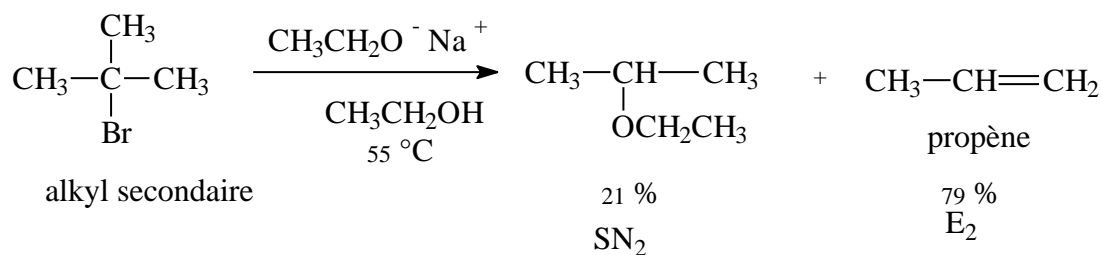
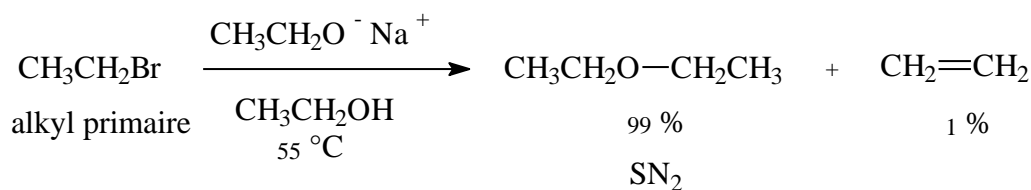
Exemple: cas d'un halogénure secondaire



La régiosélectivité d'une réaction E₁ est définie par les stabilités relatives des produits.

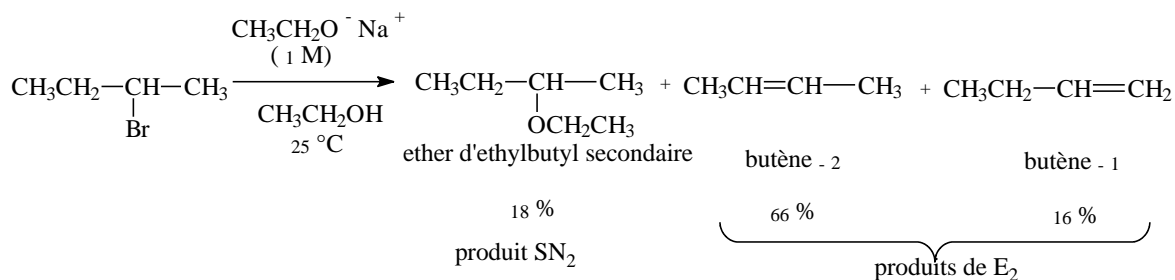
B. Compétition entre des réactions SN₂ et E₂

Lorsque des réactions d'halogénures d'alkyls primaires sont faites en présence d'une base forte, une élimination bimoléculaire ou réaction E₂ accompagne la réaction SN₂. Cependant, le taux de la réaction d'élimination dépend de la structure de l'halogénure d'alkyl utilisé. Il a été démontré qu'il était pratiquement impossible d'essayer de faire une substitution nucléophile sur des halogénures d'alkyls secondaire et tertiaire avec une base forte parce que le produit principal est celui issu de la réaction d'élimination.

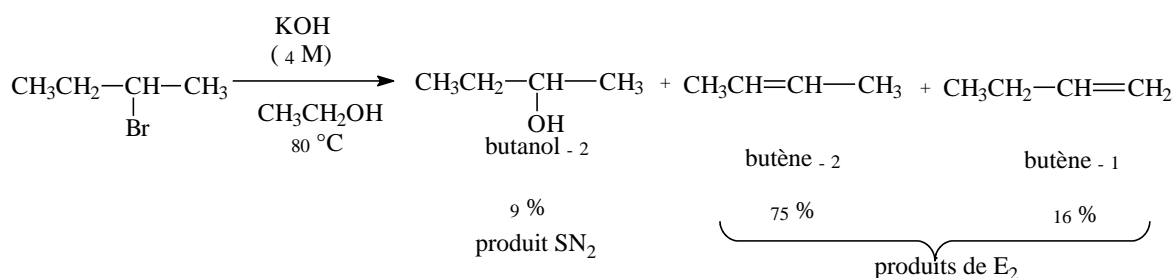


S'il y a possibilité de formation de plus d'un alcène, c'est l'alcène le plus substitué qui sera favorisé.

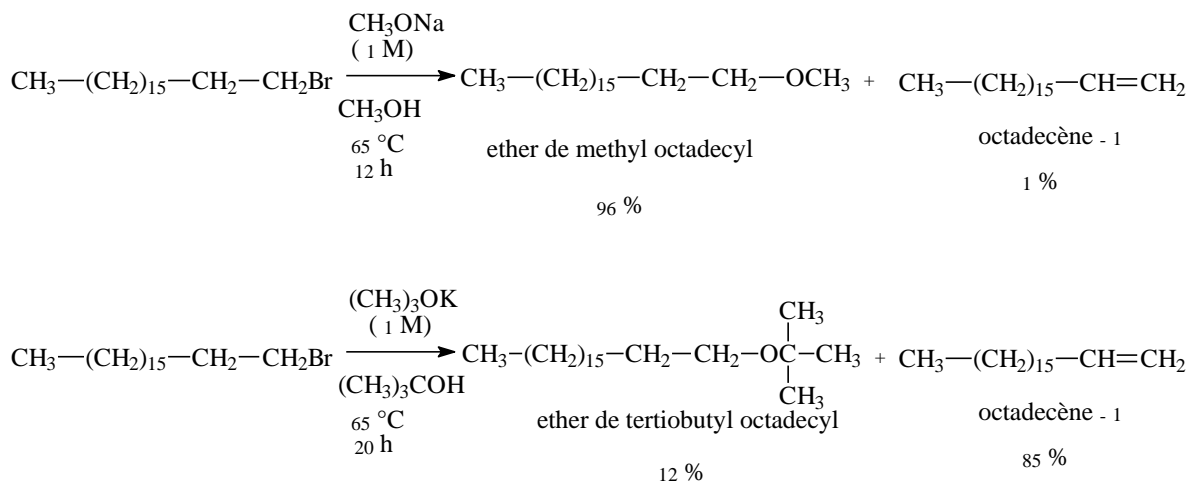
Exemple:



En augmentant la concentration de la base et en augmentant la température, la quantité d’alcène augmente aussi



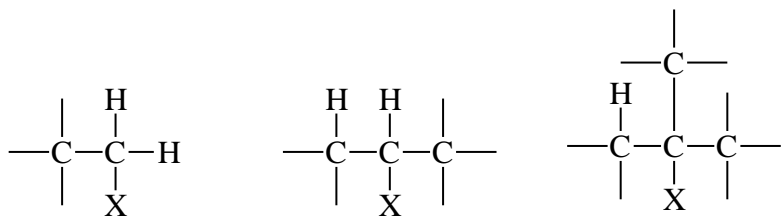
L’emploi d’une base volumineuse favorise aussi la réaction d’élimination au détriment de celle de substitution (effet stérique)



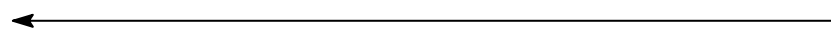
Conclusion :

Des réactions d’élimination d’halogénures d’alkyl deviennent prédominantes lorsque le réactif nucléophile utilisé est une base forte, comme l’ion alkoxyde, à forte concentration. Les halogénures d’alkyles tertiaires sont les plus touchés par les réactions d’élimination suivi des secondaires puis des primaires.

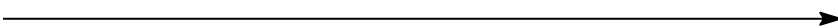
Ainsi on aura l’ordre de réactivité suivant pour les deux types de réaction SN₂ et E₂



halogénure primaire halogénure secondaire halogénure tertiaire



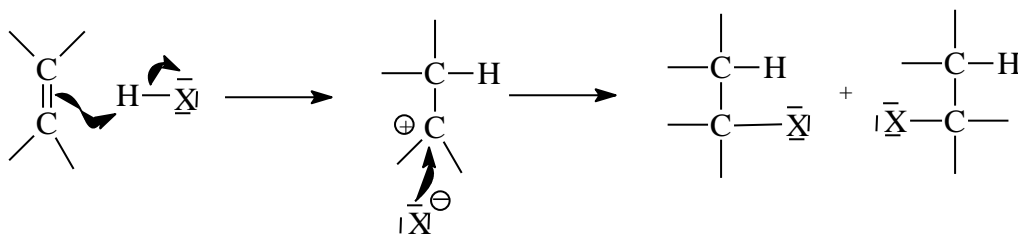
sens de facilité de substitution dans les réactions S_N2



sens de facilité d'élimination en E_1 et E_2

III.2. REACTIONS DES ALCÈNES

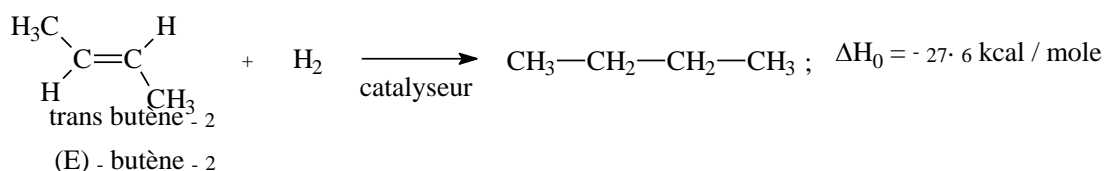
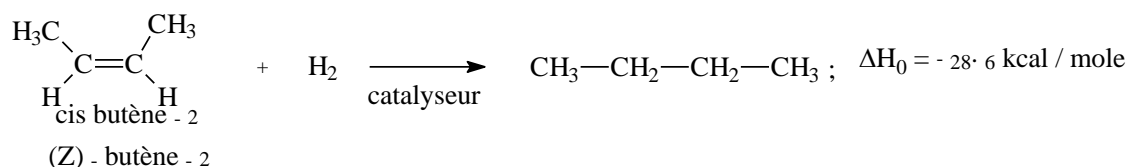
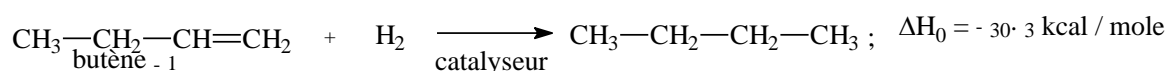
La plus importante des réactions d'alcènes est l'addition électrophile sur la double liaison, dont un exemple illustratif a été déjà vu précédemment pour l'addition du HBr sur le propène. Le groupe fonctionnel dans les alcènes est la double liaison. Les électrons de cette liaison sont donnés aux réactifs électrophiles.



Dans ce chapitre nous nous pencherons sur l'étude des réactions d'addition d'autres électrophiles comme les acides de Lewis, cas du diborane et les agents oxydant comme les halogènes, permanganate et l'ozone. On étudiera les mécanismes par lesquels ces différents électrophiles réagissent avec les alcènes et la stéréochimie de ces réactions.

III.2.1. Stabilité relative des alcènes

L'hydrogénation des alcènes en présence d'un catalyseur donne formation d'alcane. Prenons les exemples de butène-1 et (Z)- et (E)-2-butène qui, par hydrogénation catalytique donne un même produit, le butane. On observe une différence dans les chaleurs d'hydrogénation *c. à d.* l'énergie libérée, comme ces réactions sont exothermiques, lors de la transformation de l'alcène en alcane. Ce qui reflète les différences en énergie des alcènes.



On voit que pour former le même produit, moins d'énergie est libérée dans l'hydrogénation de (E) -2-butène par rapport à celle pour (Z)-2-butène. En d'autres termes, l'isomère (E)-2-butène est plus stable que (Z)-2-butène. Les mêmes arguments montrent que butène-1 est

moins stable que les deux autres isomères 2-butène.

Un alcène terminal, *c. à d.* dans lequel la double liaison est en fin de chaîne, est moins stable qu'un alcène interne, avec une double liaison à l'intérieur de la chaîne.

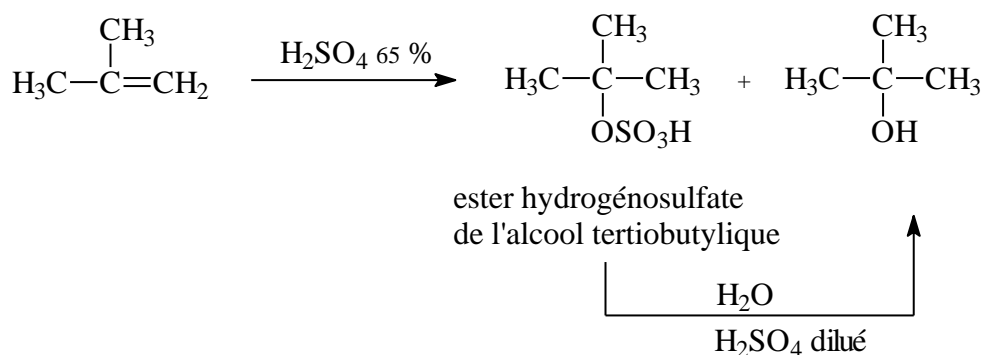
L'isomère *trans*, dans lequel les plus grands substituants sur la double liaison sont de deux côtés de la double liaison, est plus stable que son isomère *cis* dans lequel les gros substituants sont du même côté.

- La stabilité relative des alcènes est plus déterminée par le nombre plutôt que la nature des substituants alkyls sur la double liaison et la position de la double liaison.
- Les alcènes internes sont plus stables que les alcènes terminaux
- La stabilité d'un alcène augmente avec le nombre de groupes alkyls qui substituent les hydrogènes du C de la double liaison.
- Les alcènes avec des substituants volumineux en position *trans*, sont plus stables que leurs isomères *cis*.

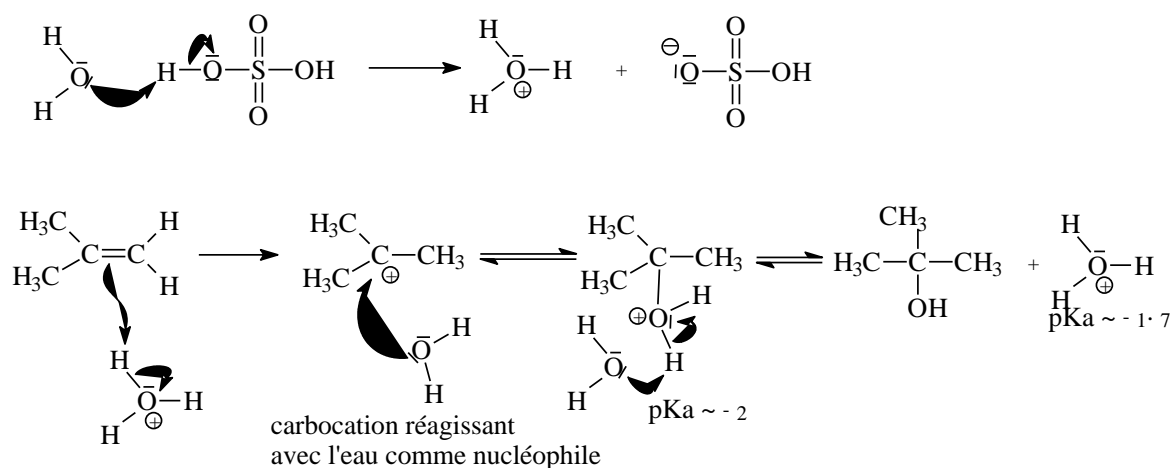
III. 2. 2 Addition électrophile des acides aux alcènes

A. Hydratation des alcènes

En milieu acide, l'eau réagit avec des alcènes pour former des alcools. L'addition de l'eau est connue sous le nom de réaction d'hydratation.



Mécanisme de cette réaction d'hydratation



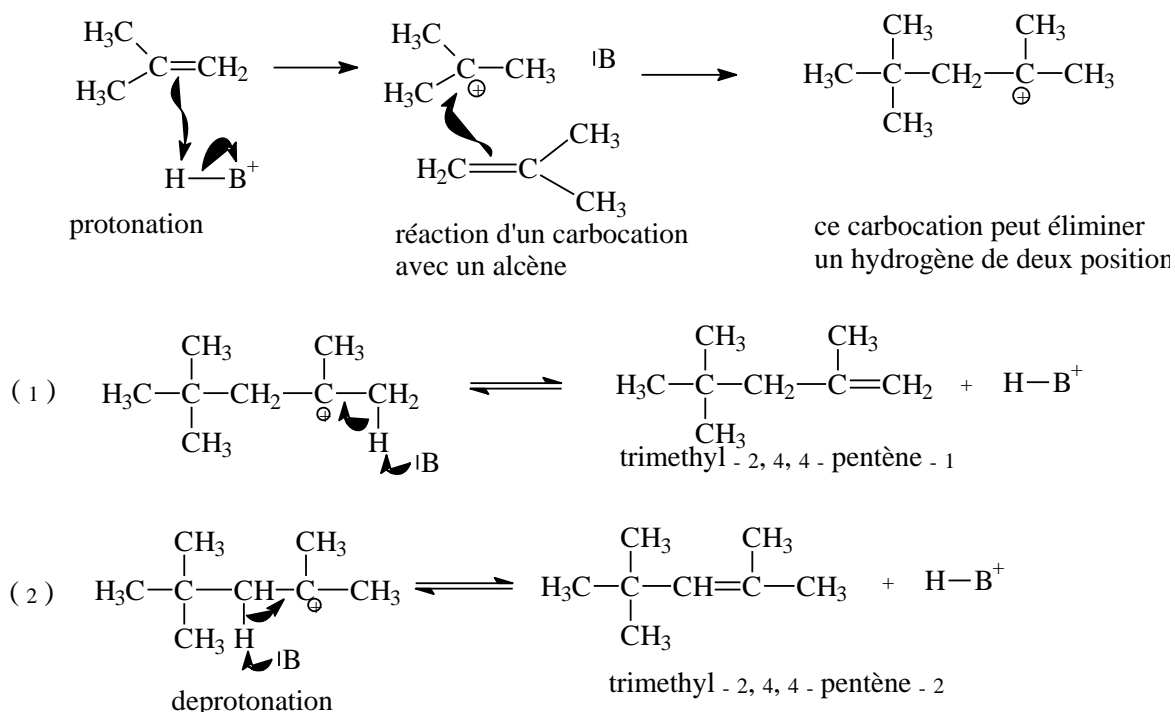
En tout, la réaction d'addition de l'eau sur l'alcène se déroule selon la règle de Markovnikov. La réactivité des alcènes envers les acides dépend fortement de la stabilité du carbocation résultant de la protonation.

L'hydratation est une réaction réversible : les alcools, chauffés en milieu acide se convertissent en alcènes.

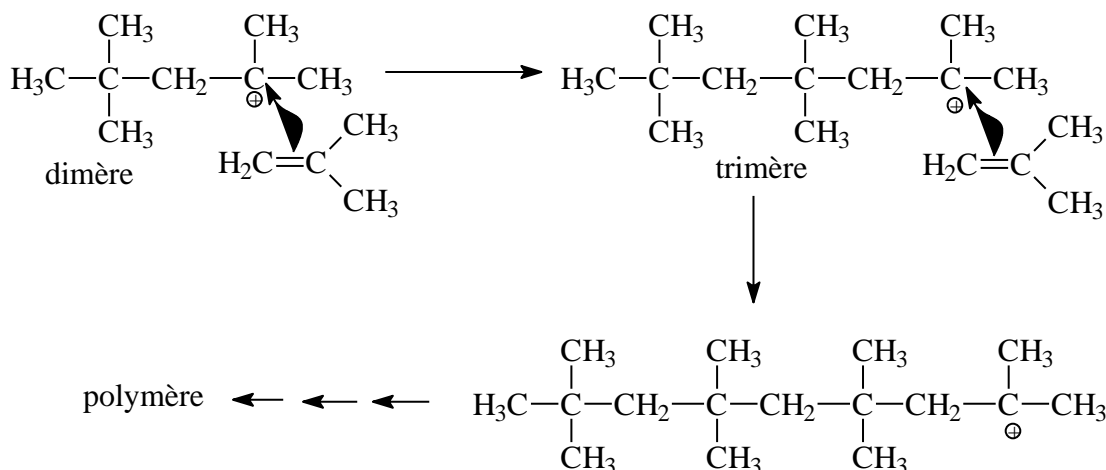
B. Polymérisation d'alcènes

En milieu acide, les alcènes peuvent polymériser par addition de carbocation, formé par addition de l'acide comme catalyseur, sur une autre molécule d'alcène ainsi de suite.

Schéma mécanistique de la réaction: exemple de dimérisation et polymérisation d'un alcène ou un alcool en milieu acide.



Cette réaction peut continuer par protonation de ce dimère par l'acide $\text{H}-\text{B}^+$ et formation du carbocation qui, ensuite, réagira avec 2-méthyle propène. Noter que les deux alcènes donnent, en majeure partie, le même carbocation par protonation.



Dans ces réactions, le méthyle-2-propène est le monomère. C'est l'unité de plus petite masse moléculaire qui se combine avec lui-même de manière répétitive pour donner une molécule de très grande masse moléculaire.

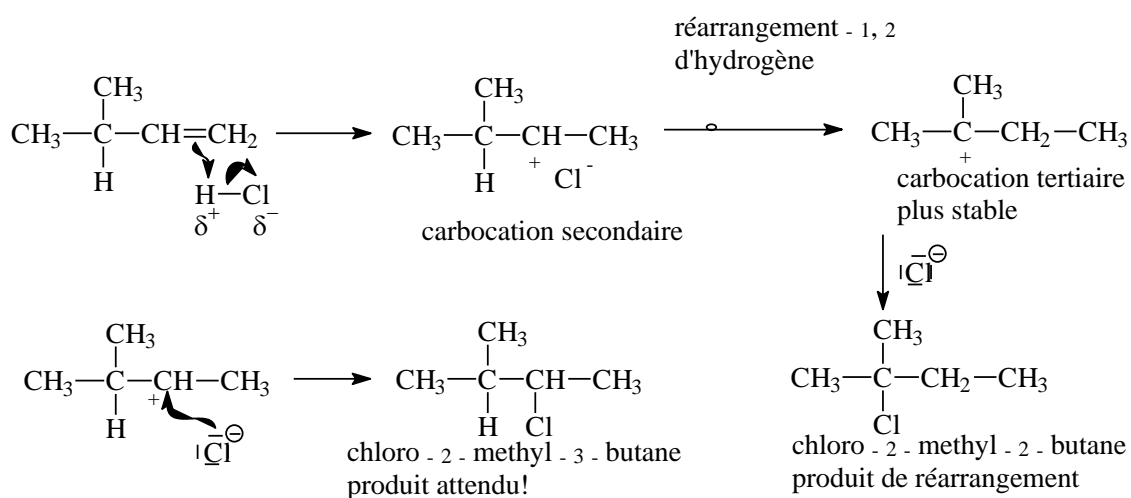
C. Réarrangement des carbocations lors de réaction d'addition d'acide aux alcènes.

C. 1. Déplacements 1,2 d'Hydrogène

On parle de déplacement 1, 2 d'H₂ lorsqu'un atome d'H avec la paire d'électrons qui le lie au C se déplace sur un atome de C adjacent déficient en électron (centre électrophile). Ce déplacement résulte en la formation d'un autre centre électrophile, un autre carbocation plus stable.

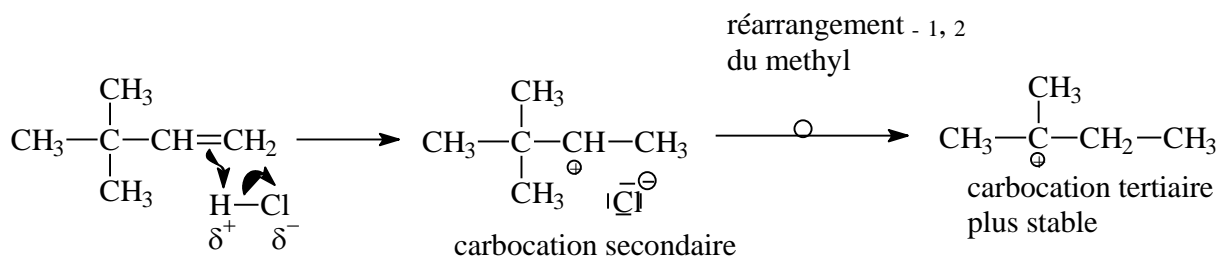
Ce genre de déplacement se fait pour les carbocations primaires ou secondaires dans le but de former un carbocation plus stable secondaire ou tertiaire respectivement.

Ainsi par exemple dans la réaction d'addition du HCl sur le méthyle -3- butène : on observe ce qui suit:



C. 2. Déplacement ou réarrangement de groupement alkyl

Des groupements alkyls peuvent migrer dans un carbocation pour donner ce qu'on appelle un réarrangement du squelette carboné, toujours pour former un cation plus stable.



A la fin d'une telle réaction, on aura un mélange des deux produits issus du carbocation secondaire et tertiaire : chloro-3 diméthyle-2,2-butane et chloro-2, diméthyle-2,-3-butane.

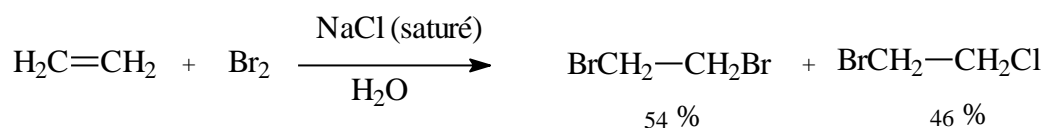
III. 2.3. Addition d'halogènes aux alcènes

Les halogènes sont des agents oxydants qui réagissent en acceptant des électrons pour former d'ions halogénures. Comme ils sont accepteurs d'électrons alors ils sont aussi classés comme électrophiles et peuvent donc réagir avec la double liaison des alcènes.

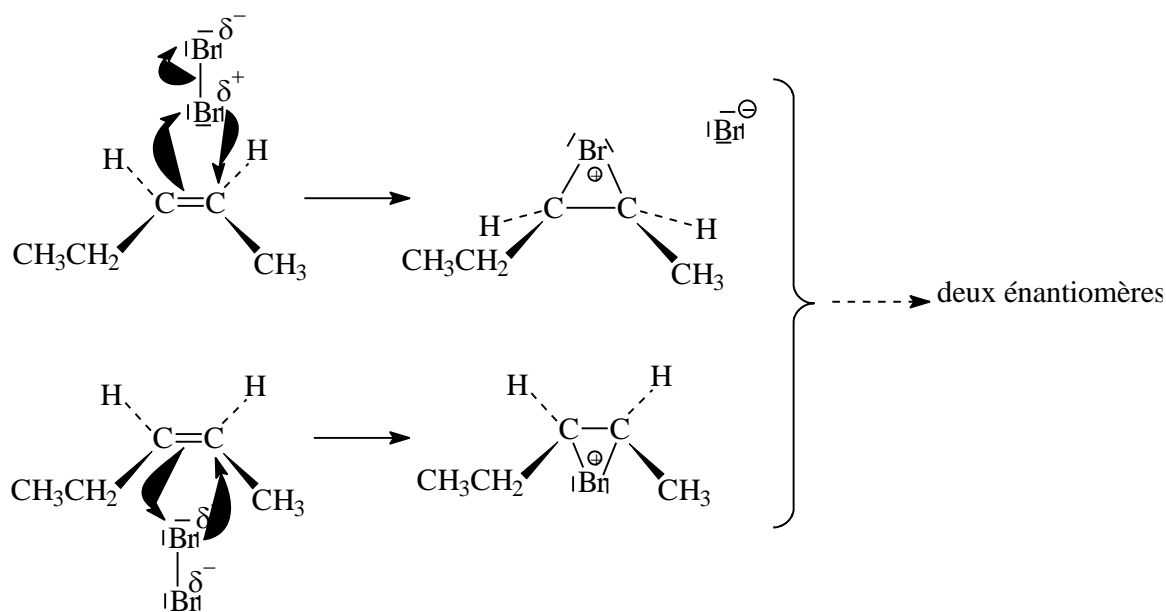
1. Cas du brome

En s'approchant de la double liaison d'un alcène, la molécule de Br_2 se polarise *c. à d.* que sa liaison covalente et symétrique ne l'est plus si bien qu'un des bromes devient négatif alors que l'autre est positif. L'addition du Br_2 à l'éthylène procède en deux étapes : via la formation d'un carbocation qui, à son tour, réagit avec un nucléophile. En effet, lorsque la réaction se déroule en présence d'autres substances pouvant servir de nucléophile, on obtient un mélange de produits.

Exemples:



La réaction d'addition du Br_2 aux alcènes est une réaction stéréosélective. Elle se déroule en passant par l'intermédiaire d'un ion bromonium.



Les deux cations bromoniums s'ouvrent par attaque de l'ion bromure pour donner deux produits énantiomères dibromo-2, 3-pentane.

N.B. L'addition de l'iode à la double liaison est utilisée à des fins analytiques notamment pour déterminer le degré d'insaturation des huiles végétales. L'ion Cl^+ est petit et ne formerait pas d'ion intermédiaire ponté.

III.2.4. Hydrogénation catalytique des alcènes

A. Catalyse hétérogène

L'addition de l' H_2 à une double liaison en présence d'un catalyseur métallique est une réaction d'hydrogénation catalytique.

- l'hydrogénation est habituellement conduite dans un solvant inerte (l'azote le plus souvent)

L'alcène est mélangé avec le métal solide catalyseur lors de l'introduction du gaz dans le mélange réactionnel.

- Le mélange réactionnel dans lequel un catalyseur solide se présente comme un solide est dit hétérogène, à l'inverse des réactions dans lesquelles tous les réactifs sont dans une phase unique dite homogène.

Les métaux utilisés comme catalyseurs sont le Palladium (Pd), Platine (Pt) et le Nickel (Ni)

Comment un catalyseur agit exactement dans une réaction d'hydrogénation?

Son action peut varier avec

- le catalyseur lui-même utilisé
- les quantités relatives d'alcène, du gaz H_2 utilisées et
- de la température. Cependant, le facteur important en catalyse est la nature et l'étendue ou aire de la surface métallique disponible.

Principe

L'alcène est adsorbé sur la surface du catalyseur en formant des liaisons avec les atomes du

métal. La liaison π est scindée, rompue à ce stade. Cette réaction peut être considérée comme une interaction acide-base de Lewis entre les atomes du catalyseur, lequel a des orbitales pouvant accueillir des électrons et les électrons π de la double liaison. Dans certains cas, la molécule d' H_2 peut aussi être adsorbée à la surface du métal tout près de l'alcène, avec un relâchement de la liaison H-H. Cette réaction se déroule de façon qu'un atome d' H_2 est lié à chacun des atomes de C.

L'hydrogénation d'un alcène pour produire un alcane est un processus exothermique, mais en absence de catalyseur, la réaction a une haute énergie d'activation si bien qu'elle se déroule à un taux négligeable. Le catalyseur change la nature de l'état de transition pour la réaction et diminue l'énergie d'activation si bien qu'elle peut se dérouler à une vitesse raisonnable dans des conditions pratiques de température et de pression.

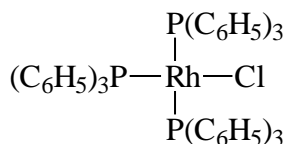
B. Catalyse homogène

Quelques catalyseurs d'hydrogénation comprennent des métaux de transition liés à des groupes organiques. De tels composés sont des composés organométalliques.

Dans ces composés, le métal joue le rôle d'acide de Lewis et forme des liaisons covalentes avec les groupes organiques ou anions servant de base de Lewis et qui sont aussi appelés ligands.

Les composés organométalliques sont solubles dans les solvants organiques. Et dans ce cas si ces composés organométalliques sont utilisés comme catalyseur de la réaction d'hydrogénation et qu'ils sont solubles dans le solvant organique où a lieu la réaction alors le processus s'appelle catalyse homogène.

Un exemple de composé organométallique catalyseur d'hydrogénation est chlorotris(triphenylphosphine) rhodium (I), $RhCl [P(C_6H_5)_3]_3$



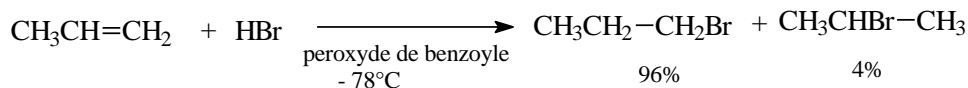
Chlorotris(triphenylphosphine) rhodium

Ce composé est soluble dans le benzène.

III.2.5. Réactions d'addition radicalaires des alcènes

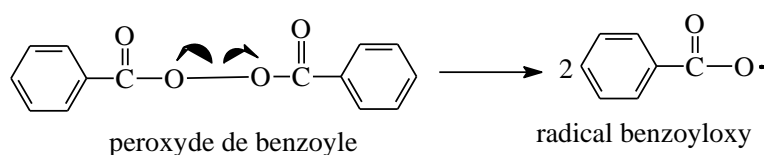
A. Addition anti-Markovnikov du bromure d'hydrogène

Lorsque les conditions de la réaction d'addition du HBr au propène sont changées par rapport à celles de la réaction d'addition électrophile, on obtient un produit différent. Ainsi, à $-78^\circ C$ et en présence de peroxyde de benzoyle et de l'air, une réaction très rapide a lieu et on obtient un mélange de 96% de bromure de n-propyle et 4% de bromure d'isopropyle.



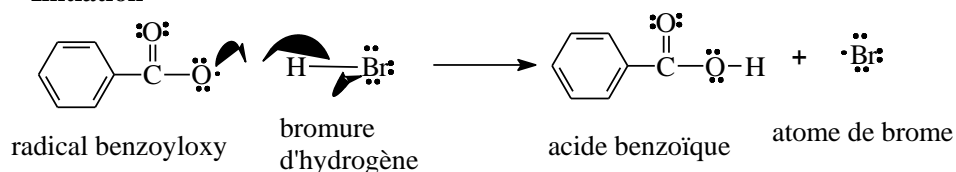
Cette réaction implique des intermédiaires radicalaires. La réaction commence par le clivage homolytique de la liaison simple O-O relativement faible du peroxyde de benzoyle résultant

en la formation de deux radicaux benzoyloxy.



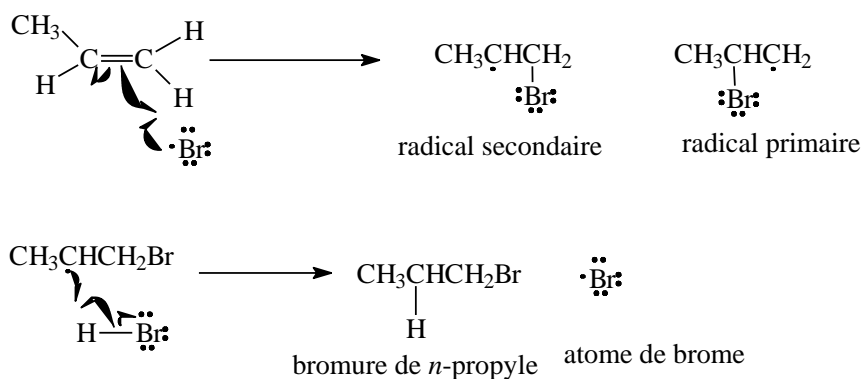
Dans l'étape suivante d'initiation, le radical benzoyloxy arrache un atome d'hydrogène au HBr donnant formation à l'atome de brome.

Initiation



L'atome de brome (électrophile) réagit avec les électrons π de la double liaison. Ce qui résulte en la formation d'un radical alkyl.

Propagation: addition d'un radical libre à la double liaison



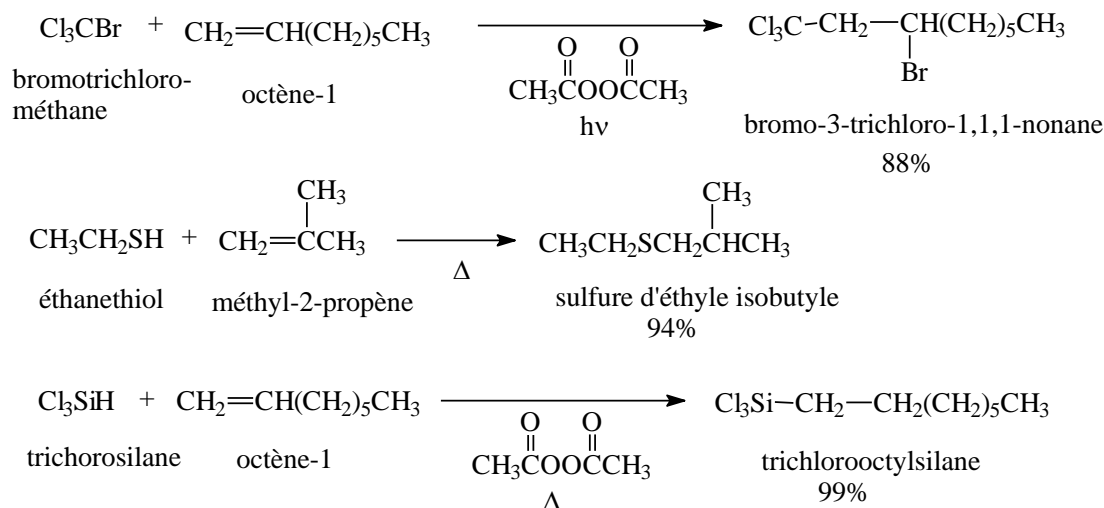
Qu'il se forme un radical primaire ou secondaire dépend du carbone de la double liaison auquel le brome s'additionne. Les radicaux alkyls sont de nouveaux électrophiles dans le mélange réactionnel. Le produit prédominant, bromure de *n*-propyle, est formé lorsque le radical secondaire arrache un atome d'hydrogène du HBr. Un atome de brome est aussi formé pour conduire une autre chaîne de réaction. Le majeur résultat de la séquence des réactions précédentes est un produit d'addition dont l'orientation diffère de celle vue lorsque l'air et les peroxydes sont attentivement exclus du mélange réactionnel. Cette orientation résulte de l'addition anti Markovnikov. Le changement d'orientation provient du changement de mécanisme et il est connu sous le nom d'effet peroxyde et est seulement observé avec le HBr et non avec les autres halogénures d'hydrogène.

L'ordre de stabilité relative des radicaux alkyles ressemble à celui des carbocations, mais les différences en stabilité entre radicaux est plus petite.

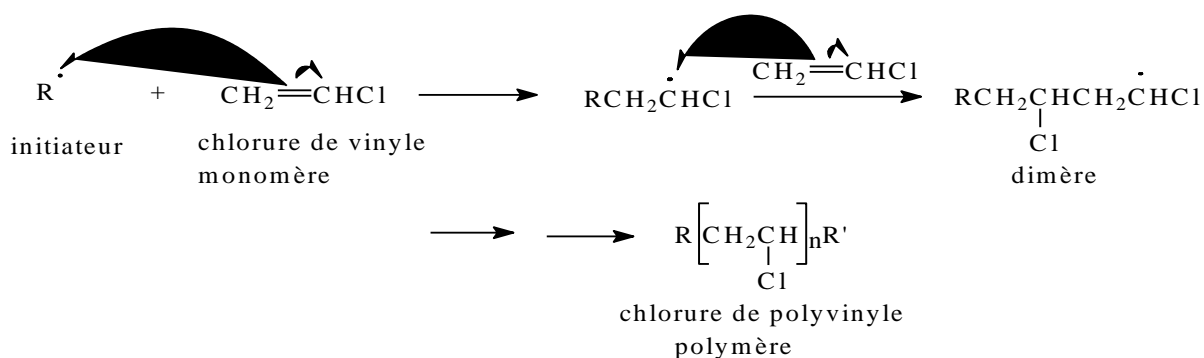
Les expériences ont montré que la régiosélectivité d'une addition d'un radical libre aux alcènes est principalement due aux facteurs stériques plutôt qu'aux stabilités relatives des radicaux formés. La partie de la double liaison la moins substituée ou plutôt substituée par de plus petits substituants, est préférentiellement attaquée par le radical entrant.

B. Addition d'autres radicaux libres aux alcènes

Beaucoup d'autres réactifs s'additionnent aux alcènes dans des conditions générant de radicaux libres. Des températures élevées, radiation UV, radiation gamma de sources radioactives, des peroxydes et l'oxygène agissent tous comme des initiateurs de radicaux libres. Trois exemples de ce type d'addition sont donnés:



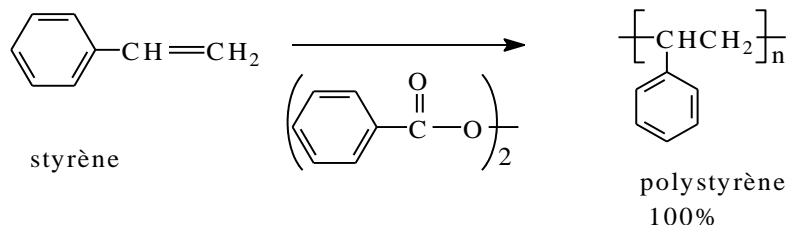
Dans chaque cas, un des réactifs a une liaison assez faible pour être rompue homolytiquement dans les conditions de la réaction. Les produits résultant de l'addition d'un radical carbone, de soufre ou de silicium à une double liaison sont obtenus avec un grand rendement. Industriellement, la plus importante application d'une addition radicalaire aux alcènes est constituée des **réactions de polymérisation**, qui sont utilisées pour faire de grandes quantités de matériaux polymérisés comme les plastiques et les fibres synthétiques. La polymérisation radicalaire du chlorure de vinyle par exemple se fait dans les étapes suivantes.



Dans ces réactions, le carbone radical qui est le produit d'une étape s'additionne à une autre molécule d'alcènes donnant formation à un nouveau carbone radical pour mener la chaîne. Les réactions de polymérisation sont favorisées lorsqu'une petite quantité d'initiateur et une

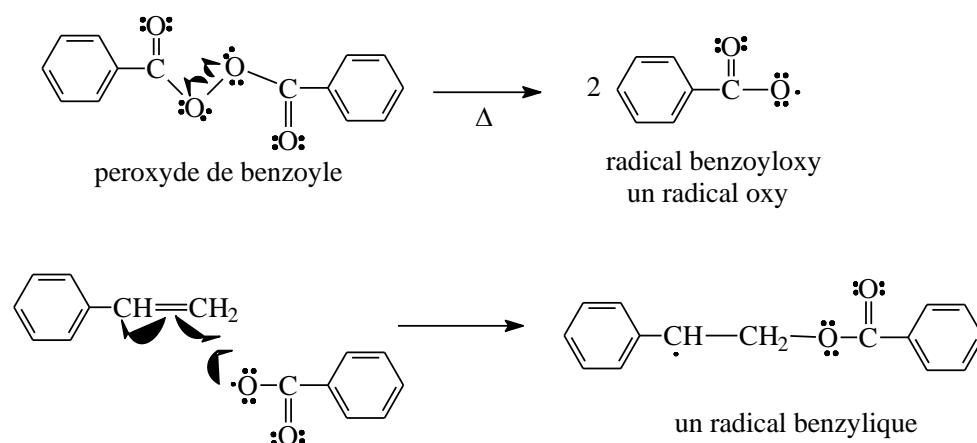
grande quantité d'alcènes sont mélangées ensemble, dans ce cas les étapes de propagation impliquent l'addition de radicaux aux alcènes.

Exemple: la polymérisation du styrène en présence d'une petite quantité de peroxyde de benzoyle est un exemple classique de réaction de polymérisation radicalaire.

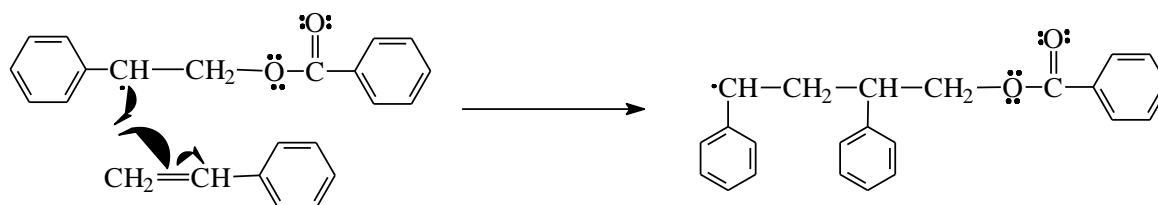


La réaction se déroule en trois étapes:

1ère étape d'initiation; le peroxyde de benzoyle se dissocie en deux radicaux benzoyloxy. Ensuite un de ces radicaux benzoyloxy, un électrophile, réagit avec les électrons p de la double liaison du styrène pour créer un nouveau radical, le radical stable benzylique.

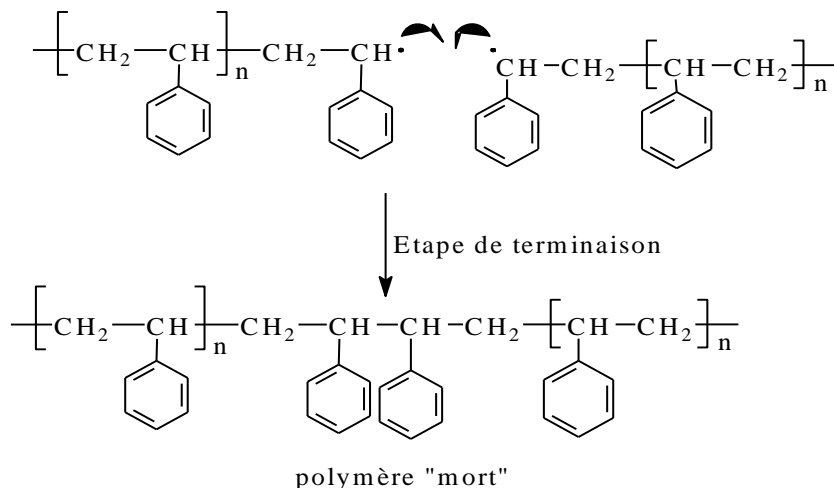


2^{ème} étape de propagation de la chaîne d'une polymérisation radicalaire: le radical benzylique attaque une autre molécule de styrène, créant encore un autre intermédiaire radicalaire.



Chaque nouveau radical continue à réagir avec une molécule du monomère en une série d'étapes de propagation en chaîne. La croissance de la chaîne de polystyrène est rapide: il a été calculé qu'approximativement 1500 monomères sont ajoutés à la chaîne chaque seconde. La réaction continue jusqu'à ce que tous les monomères aient réagi ou l'intermédiaire

radicalaire détruit par une des réactions de terminaison. Par exemple une combinaison de deux radicaux stoppe le processus de polymérisation. La plupart de chaînes polystyrène arrêtent leur croissance par combinaison de deux radicaux polystyryles, lesquels donnent un produit sans site réactif appelé polymère «mort».



Le radical polymère peut également extraire un hydrogène d'une autre chaîne polymère, créant un nouveau radical dans une réaction dite de transfert de chaîne. Ce nouveau radical est au milieu de la chaîne et peut réagir avec un monomère pour donner naissance à une ramification de la chaîne.

Notez qu'en écrivant la structure du polymère, les extrémités de la molécule ne sont pas spécifiés. Donc ces groupes terminaux constituent une portion insignifiante de toute la chaîne et ne sont pas nécessairement identiques pour toute molécule de l'échantillon. Les propriétés du polymère sont principalement déterminées par la chaîne principale. Le polystyrène, par exemple, polymérisé par simple addition d'un peu de peroxyde de benzoyle au monomère atteint la masse molaire d'environ 2,5 millions et est amorphe

Ce polymère possède plusieurs applications:

Il est moulu en boîtiers pour radios et batteries. Les jouets et toute sorte d'emballages sont faits en polystyrène. Si un hydrocarbure de faible point d'ébullition comme le pentane ou un chlorofluorocarbone (fréon) est inclus dans le polystyrène au cours du processus, quand le polymère ramollit avec la chaleur, le composé ajouté s'évapore et crée des bulles qui dilatent le polystyrène dans une mousse rigide mais légère. Cette mousse possède une très bonne propriété d'isolant de la chaleur et est utilisée en construction comme insulaire. Des blocs de la mousse sont fournis aux fabricants, qui utilisent de la pression et de la chaleur pour les mouler en caisse/coffre à glaçons et des gobelets plastiques pour boissons chaudes. Les

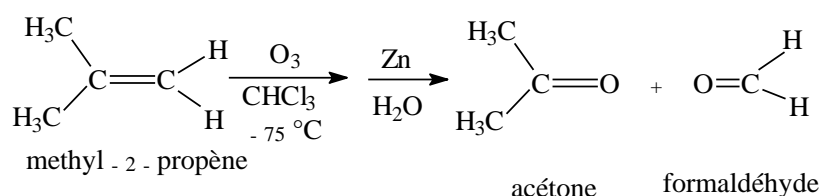
cartons aux œufs sont également faits en cette mousse de polystyrène. Les objets fragiles comme les instruments et produits chimiques sont transportés dans des emballages leur dédiés fabriqués en cette mousse en polystyrène.

III.2. 5. Oxydation des alcènes

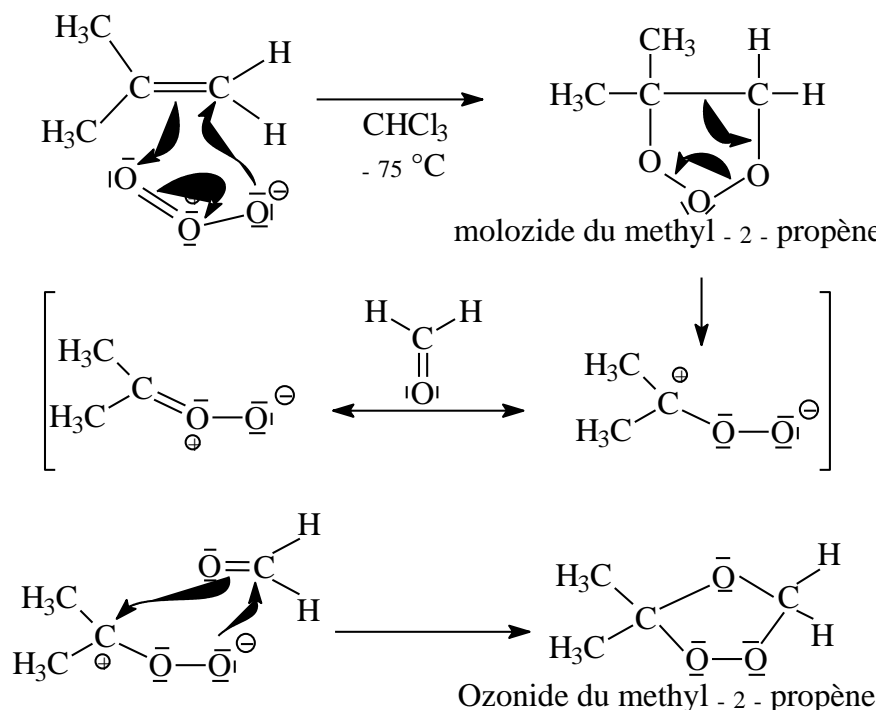
A. Ozonolyse

Lorsqu'un alcène réagit avec de l'ozone (O_3), la double liaison $C=C$ se rompt et une double liaison entre $C-O$ se forme sur chaque fragment de la molécule. Cette réaction globale s'appelle OZONOLYSE signifiant le clivage de la liaison par l'ozone, O_3 .

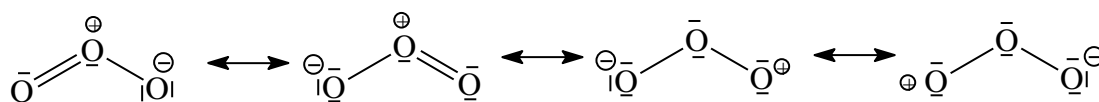
Réaction d'ozonolyse



Mécanisme de la réaction



L'ozone se forme lorsqu'il y a une décharge électrique qui traverse l'oxygène. Ne pouvant pas s'écrire de façon satisfaisante par une structure unique de Lewis, l'ozone est représenté par une série de structures en résonance:

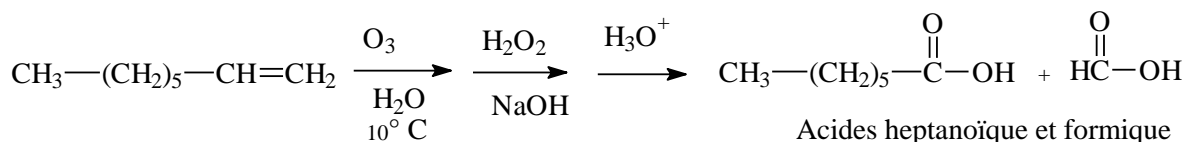


L'ozone réagit comme électrophile avec un alcène pour former un composé cyclique instable appelé molonozide, celui-ci se décompose dans un intermédiaire chargé et un composé carbonylé les deux maintenus ensemble dans une cage de solvant. Si le composé carbonylé est un aldéhyde, les deux espèces se recombinent pour former un ozonide. Comme vous le voyez dans le schéma réactionnel précédent.

Or les ozonides et les peroxydes sont des composés instables qui se décomposent dans l'eau pour former des composés carbonylés.

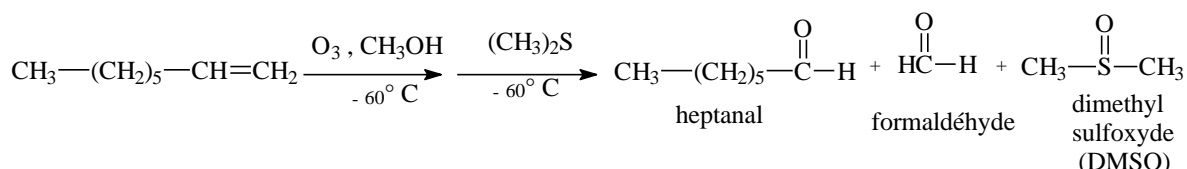
Les produits d'ozonolyse dépendent des conditions de réaction utilisées. Dans des conditions de travail oxydatives, *c. à d.* en utilisant H_2O_2 comme agent oxydant, les produits sont des acides carboxyliques

Exemple:



Dans des conditions de travail réductrice, *c. à d.*, en utilisant des agents réducteurs comme le zinc ou le sulfure de diméthyle, les produits sont des aldéhydes

Exemple:



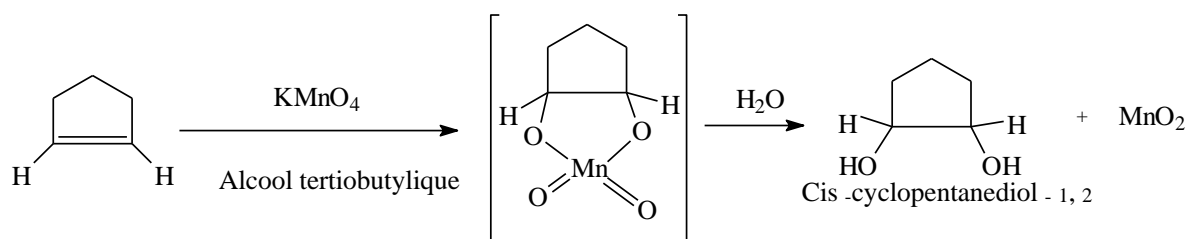
Le sulfure de diméthyle agit comme un agent réducteur puisqu'il s'oxyde en réagissant avec l'oxygène pour former un produit stable (DMSO). Ce qui empêche l'oxydation poussée des aldéhydes en acides carboxyliques.

Dans la pratique, l'ozone est utilisé pour synthétiser des acides carboxyliques à partir d'alcènes. Si l'alcène est substitué sur le C de la double liaison par un alkyl alors les produits d'ozonolyse sont des cétones, qui sont plus difficiles à oxyder que les aldéhydes.

L'ozonolyse est une réaction de dégradation qui résulte en la formation de plus petites molécules (aldéhydes, cétones et acides carboxyliques) facilement identifiables, permettant aussi de remonter jusque l'établissement de la molécule initiale. L'ozonolyse peut être utilisé dans l'identification de molécules à structure complexe.

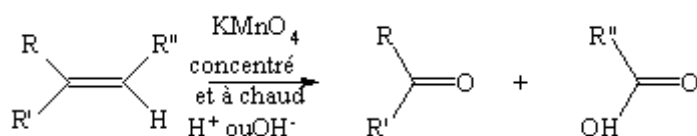
B. Oxydation / le permanganate ou le tetraoxyde d'osmium

- a) *En solution aqueuse*, le permanganate transforme les alcènes en cis-diols-1,2 et la réaction sert de test pour insaturation (double ou triple) connu sous le nom de test de Baeyer. Le MnO_4^- est réduit en MnO_2 , passage de Mn^{7+} à Mn^{4+}



N.B: le tetraoxyde d'osmium est très cher et toxique, mais sa réaction ressemble à celle du permanganate.

- b) *En milieu concentré à chaud* en présence de base ou d'acide, le KMnO4 oxyde les alcènes en cétones ou en acides carboxyliques, toute liaison $\text{C sp}^2\text{H}$ est transformé en C-OH , l'aldéhyde intermédiaire n'est pas isolable, car en milieu concentré il y a un excès d'oxydant.



idem avec K2Cr2O7, H2SO4+HNO3, etc.... Tout intermédiaire aldéhyde est oxydé en acide. Cas particulier des doubles liaisons en bout de chaîne. Dans cette réaction les méthylènes sont transformés en CO2



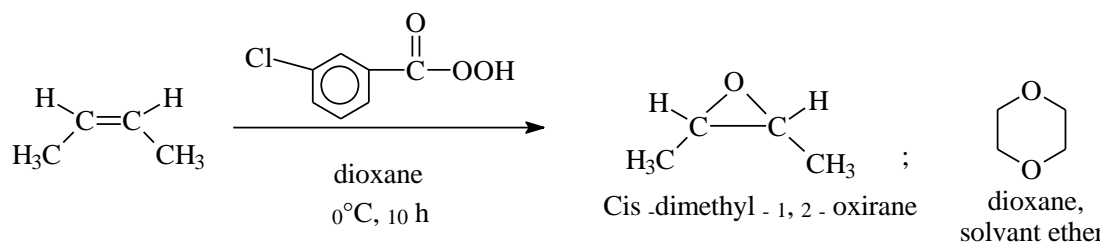
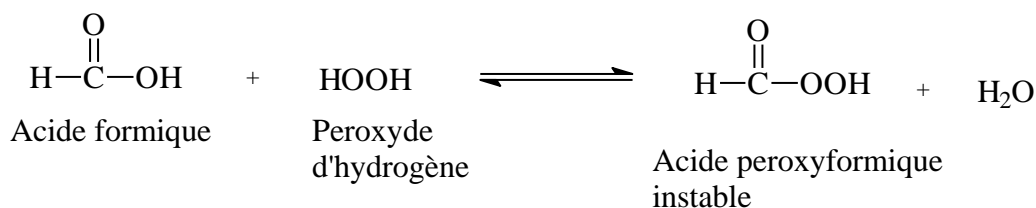
Dans le bilan en carbone de ces réactions, il y aura perte d'un carbone et dégagement de gaz carbonique en milieu acide, ou formation de carbonate en milieu alcalin.

C. Oxydation d'alcènes par des acides peroxydes

Contrairement aux simples acides carboxyliques, les peroxydes sont des agents oxydants qui réagissent avec les alcènes pour former des époxydes ou oxiranes.

Les peroxyacides sont obtenus en faisant réagir l'acide carboxylique avec le peroxyde d'H2.

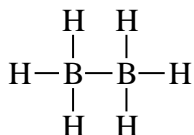
Exemple:



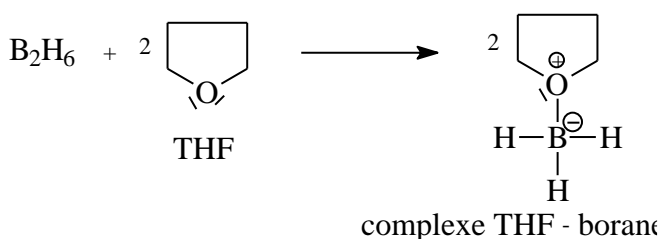
Les époxydes formés sont assez réactifs et leur cycle s'ouvre facilement, spécialement, en milieu acide.

III. 2. 6. Hydroboration

Le diborane, dimère de BH_3 , est un composé qui a soulevé beaucoup de discussions et de recherches, puisque le B ne peut normalement réaliser que 3 liaisons et on se demandait comment les deux atomes de bore étaient liés pour former ce dimère.



Le diborane se dissocie facilement, en présence d'éthers qui ont des électrons non liés, en formant des complexes d'éther borane.

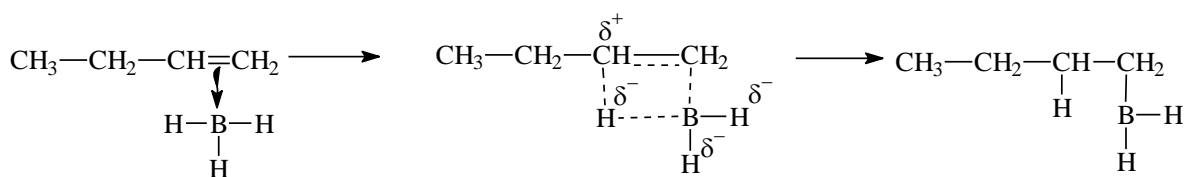


Dans les réactions qui impliquent le diborane, les ethers sont utilisés comme solvant. Dans les réactions suivantes, on utilisera BH_3 pour la simplicité.

BH_3 , comme d'autres hydrides des éléments du groupe IIIa, est un acide de Lewis et par conséquent un électrophile. Il réagit avec les électrons π d'un alcène dans une orientation qui donne lieu à une charge partielle positive à l'atome de carbone qui conduira au carbocation plus stable.

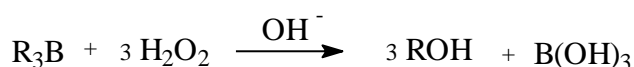
Au même moment, une charge négative se crée sur l'atome de bore, les atomes d'H lié au bore acquièrent un caractère partiel négatif et l'un d'entre eux est transféré comme un ion hydride à l'atome de C partiellement positive.

La réaction se représente en une seule étape qui implique un état de transition à 4 centres sans formation de carbocation, donc sans réarrangement possible ce qui donne lieu à une cis-addition. Donc, l'hydroboration est une réaction stéréospécifique et régiosélective.

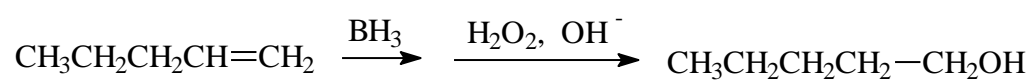


Les alkyl boranes sont stables vis à vis de l'eau et des acides minéraux aqueux et des bases aqueuses mais ils se transforment rapidement en alcanes en présence d'acides carboxyliques.

Une des réactions importantes des alkylboranes est leur oxydation en milieu alcalin pour produire l'alcool correspondant.



Lorsque l'hydroboration est couplée d'une oxydation subséquente, l'hydratation de l'alcène est antimarkovnikov



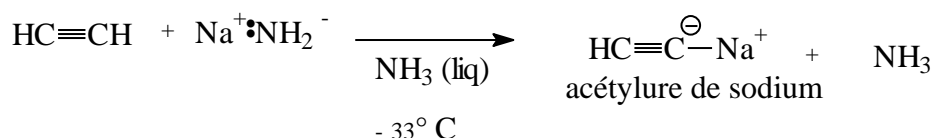
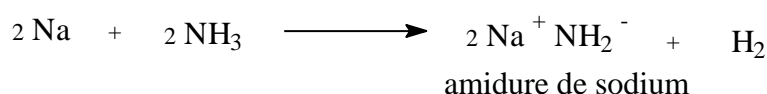
La réaction d'hydroboration est très importante pour la préparation d'alcools primaires.

III. 3. REACTIONS DES ALCYNES

III. 3. 1. Les alcynes réagissant comme acides

i. L'acétylène utilisé comme une source nucléophile pour la préparation de l'acétylure de sodium.

Les anions formés d'alcynes terminaux sont nucléophiles et ces anions sont préparés par la déprotonation des alcynes terminaux par de bases fortes comme l'ion amidure NH_2^- . L'acétylène réagit avec NaNH_2 , préparé en plongeant du Na métal dans une solution d'ammoniaque, pour former l'acétylure de sodium.



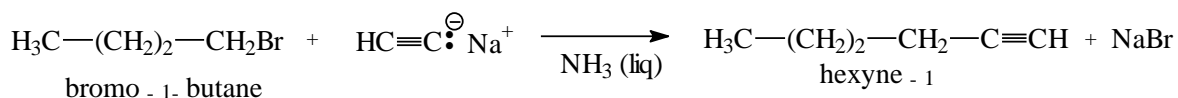
L'anion de tout alcyne terminal est un nucléophile très fort et une base. Il doit être protégé de l'eau ou d'autre acide qui le protonerait pour reformer l'alcyne.

En d'autres termes, l'eau est un acide plus fort qu'un alcyne terminal.

ii. Réactions des anions acétylures nucléophiles avec les halogénures d'Alkyls

⇒ Elongation de la chaîne carbonée et formation de composés contenant une fonction alcyne en fin de chaîne.

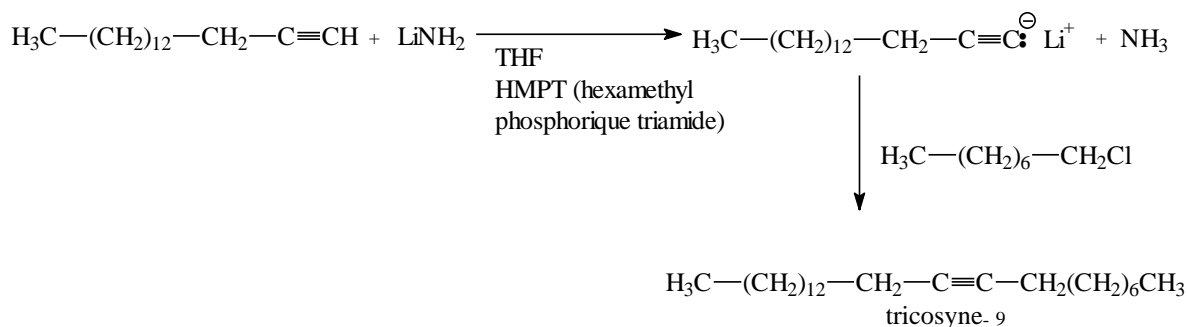
Exemple:



Comme l'ion acétylure et une base forte, seuls les halogénures d'alkyls primaires peuvent être utilisés dans cette réaction, puisque avec les halogénures d'alkyls secondaires ou tertiaires, les réactions d'élimination E_2 prédomineraient et le résultat serait la formation d'alcène.

⇒ Un alcyne terminal peut être converti en alcyne interne, avec élongation de la chaîne carbonée.

Exemple:

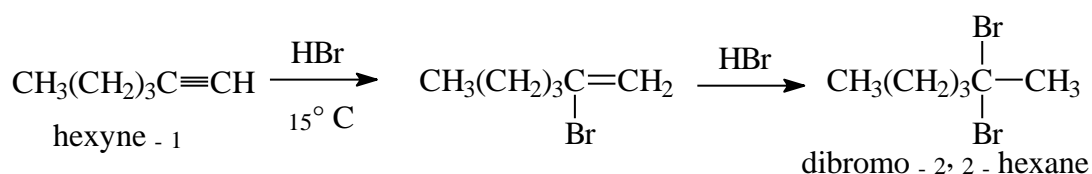


III. 3. 2. Réactions d'addition électrophile aux alcynes

i. Addition des halogénures d'Hydrogène

Elle est similaire à l'addition ionique du bromure d'hydrogène sur un alcène sauf que pour l'alcyne deux équivalents molaires de HBr sont nécessaires pour pouvoir former un composé saturé. La réaction globale est régiosélective et le produit formé est celui prédit par la loi de Markovnikov.

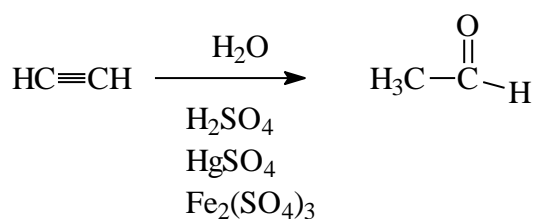
Exemple:



L'addition du Br sur le même carbone est dictée par la stabilisation du cation formé à partir de l'alcène par l'ion bromure, contrairement au cation primaire qui en résulterait.

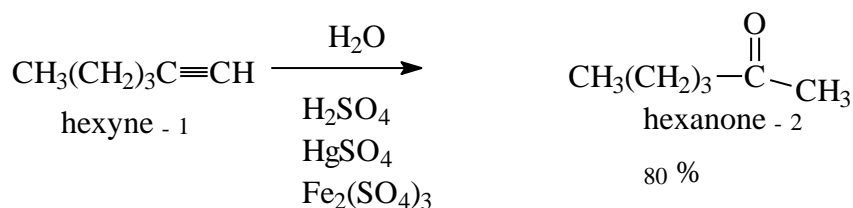
ii. Addition de l'eau aux alcynes/ Hydratation des alcynes

- L'acétylène réagit avec l'eau pour former l'acétaldehyde en présence d'acide et des sels de Hg et du Fe.



- Dans les mêmes conditions, les alcynes terminaux donnent des cétones.

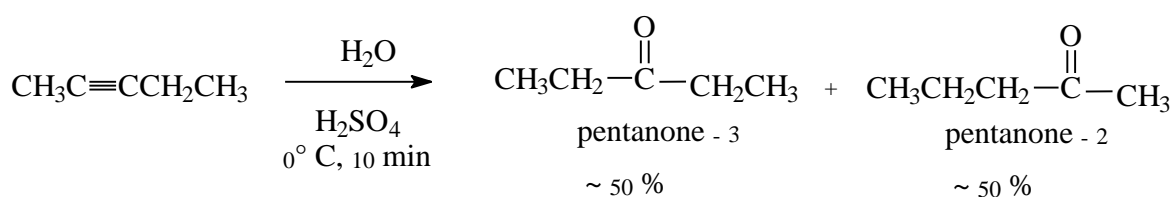
Exemple:



La réaction procède par une attaque électrophile sur les électrons π de la triple liaison. L'ion mercurique, Hg^{2+} est un acide de Lewis et sert de catalyseur dans la réaction d'hydratation.

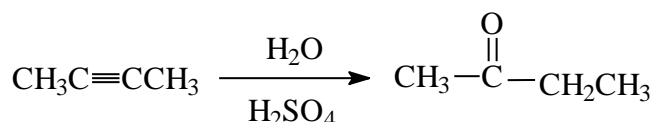
- Les alcynes internes c.à.d. substitués sur les deux côtés de la triple liaison sont plus réactifs et peuvent s'hydrater sans faire usage d'un catalyseur.

Exemple:

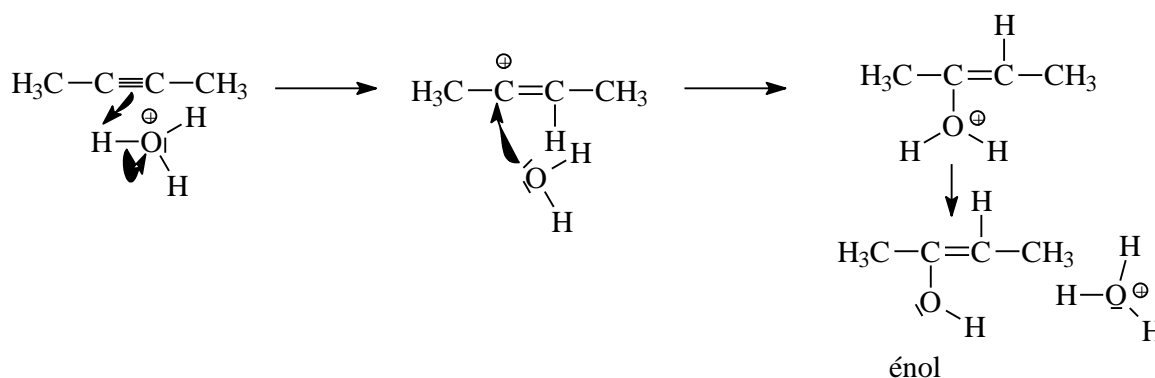


N.B. La formation de cétone suite à l'hydratation d'alcynes passe par la formation d'énol qui se tautomérise en formant la cétone correspondante.

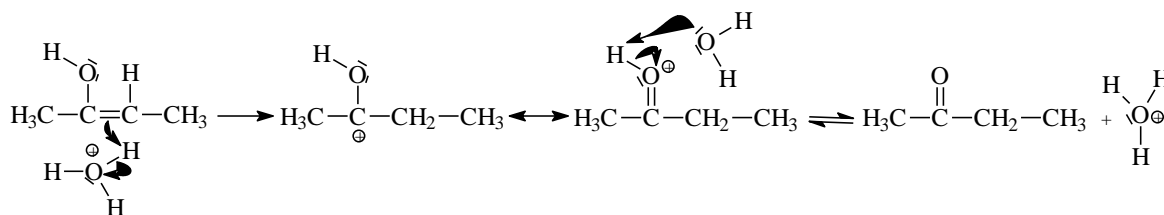
Exemple:



Mécanisme:



Dans l'énol, il y a deux centres d'attaque électrophile: l'oxygène et la double liaison. Néanmoins, la protonation sur l'oxygène ne donnerait pas le produit désiré, si bien que le seul centre d'attaque électrophile reste la double liaison. Ainsi on a:



iii Tautomérisation

C'est la conversion d'un énol en cétone par protonation de l'atome de C de la double liaison et déprotonation de l'oxygène. La cétone et sa forme énol sont des exemples de tautomères. Les isomères qui diffèrent seulement par la position d'un hydrogène et d'une double liaison sont des tautomères protoniques. Ce sont des isomères dans lesquels l'atome d'hydrogène et une double liaison interchangent leur position entre un atome de C et un hétéroatome comme l'oxygène, l'azote. Dans le cas de tautomérisation céto-énolique, la forme cétone est la plus stable et prédomine à l'équilibre.

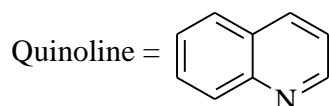
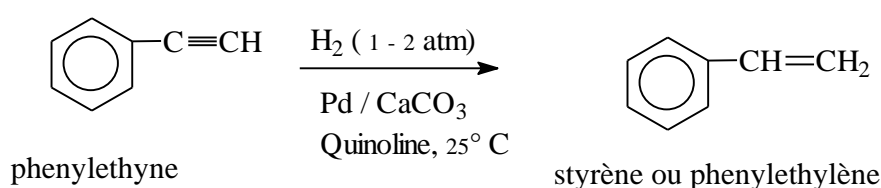
III. 3. 3. Réduction des alcynes

A. Hydrogénation catalytique des alcynes

L'addition d'un équivalent molaire d' H_2 à un alcyne donne un alcène. Les catalyseurs utilisés dans ce cas sont spécifiques des alcynes si bien que la réaction s'arrête lorsque un équivalent d' H_2 ait réagi avec la triple liaison.

L'un de ces catalyseurs est *le catalyseur de Lindlar*, connu aussi sous le nom de « catalyseur poison », il est composé du Palladium sur du sulfate de Ba ou du $CaCO_3$ auquel une petite quantité de plomb ou de base quinoline est ajoutée pour le rendre moins réactif.

Exemple

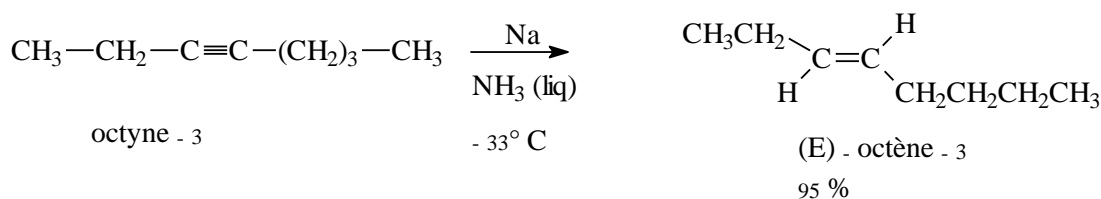


Lorsque les catalyseurs, généralement utilisés pour hydrogéner les alcènes, sont employés, l'alcyne se réduit en son alcane par addition de deux équivalents molaires d' H_2 .

B. Réduction d'alcynes en alcènes par dissolution de métaux

Les alcynes sont aussi réduits en alcènes par les métaux sodium ou lithium en milieu ammoniacal. Contrairement à l'hydrogénation catalytique précédente, cette réaction produit des alcènes trans.

Exemple:



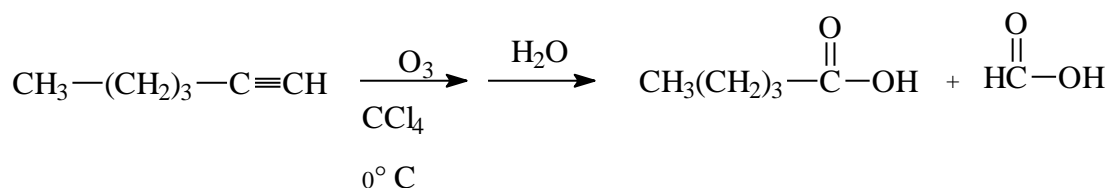
Mécanisme:

La réaction se déroule par transfert d'un électron à partir du Na métallique à l'alcyne. L'intermédiaire formé est un anion radicalaire. De telles espèces sont fortement basiques et sont protonées par l'ammoniaque. Le radical formé est encore réduit par le métal Na puis protoné pour donner l'alcène le plus stable, ayant la configuration – trans.

III.3. 4. Ozonolyse des alcynes

Les alcynes réagissent avec l'ozone pour donner des acides carboxyliques.

Par exemple, l'hexyne - 1 donne, par ozonolyse, les acides pentanoïque et formique.



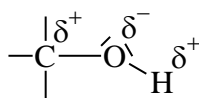
En résumé : les alcynes subissent trois types de réactions importantes:

- réaction d'addition électrophile avec les halogènes, les acides et les réactifs oxydants
- hydrogénation complète résultant en la formation d'alcane correspondants, par prise de deux équivalents molaires d'H₂. Cependant en prenant 1 équivalent molaire, d'H₂ en présence du catalyseur de Lindlar ou par le Na métal en milieu ammoniacal, l'alcyne se transforme en alcène et lorsque un alcyne interne est utilisé, l'hydrogénation catalytique produit l'isomère cis ou (-Z) tandis que la réduction d'alcyne par le Na donne l'isomère trans ou (-E)
- Les alcynes terminaux sont déprotonés par des bases fortes pour donner des carbanions nucléophiles qui réagissent avec les halogénures d'alkyls pour allonger la chaîne ou le squelette carboné.

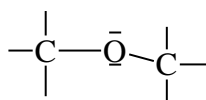
III. 4. REACTIONS DES ALCOOLS ET ETHERS

Les alcools sont importants parce qu'ils peuvent être convertis en d'autres types de composés comme les alcènes, les halogénoalcanes, les aldéhydes, cétones, acides carboxyliques et esters. De plus ces conversions sont réversibles. Ainsi, les alcools jouent un rôle central dans l'interconversion de groupements fonctionnels organiques. Les groupements hydroxyls se retrouvent dans les sucres et certains acides aminés. Comme le soufre et l'oxygène sont tous les deux du Groupe VI A, les thiols et les alcools subissent beaucoup de réactions semblables.

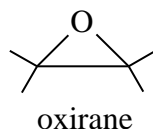
Le groupe fonctionnel pour les alcools est un groupe hydroxyl alors que pour les diols, il y en a deux.



La structure d'un éther est donnée par deux groupements alkyls liés à un oxygène

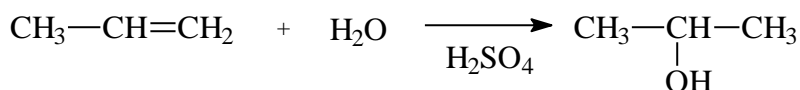


Les éthers sont de bons solvants, pas très réactifs, seuls quelques acides forts ne peuvent rompre la liaison C - O. Les oxiranes constituent une exception parce que leur petit cycle s'ouvre aisément en milieu acide ou par de nucléophile.



III. 4. 1. Préparation des alcools

1. Par hydratation des alcènes ou par addition de l'eau à la double liaison



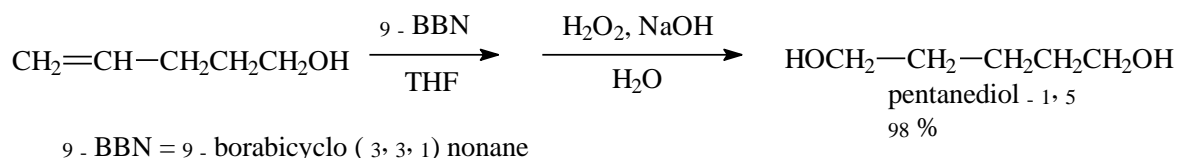
Cette addition suit la règle de Markovnikov. La réaction est initiée par l'interaction de l'électrophile, H_3O^+ , avec la double liaison.

Néanmoins, cette technique renferme des inconvénients :

- le réactif acide peut attaquer d'autres groupes fonctionnels de la molécule conduisant ainsi à des réactions secondaires non désirées
- les alcènes en milieu acide s'isomérisent via l'intermédiaire - carbocation entraînant des réarrangements du squelette carboné.

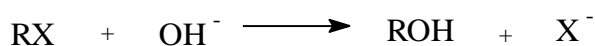
2. Hydroboration suivie d'oxydation des alcènes

Cette réaction ne suit pas la loi de Markovnikov. Cette réaction ne fait pas intervenir le carbocation comme intermédiaire, donc pas de réarrangement qui conduit à des produits non voulus.

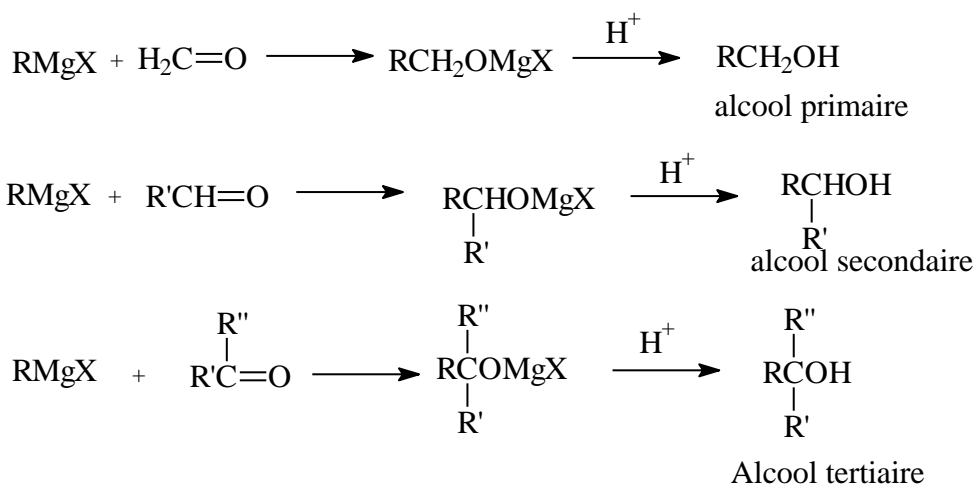


9 - BBN = 9 - borabicyclo (3, 3, 1) nonane

3. *Par réaction de substitution nucléophile* d'un groupe partant d'un halogénure d'alkyl ou d'un alkyltosylate par un hydroxyde ou de l'eau. Mais comme les réactions d'élimination, accompagnent souvent ces réactions, cette méthode n'est pas recommandée pour la préparation d'alcools de grande pureté et avec un bon rendement.



4. *La méthode importante pour la préparation d'alcools est la réduction des aldéhydes ou de cétones par un réactif de Grignard*

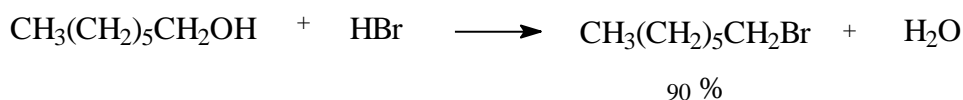


III. 4. 2. Conversion des alcools en halogénures d'alkyls

Il existe plusieurs voies de transformation d'alcools en halogénures d'alkyles.

1. Réaction avec les acides halogénés

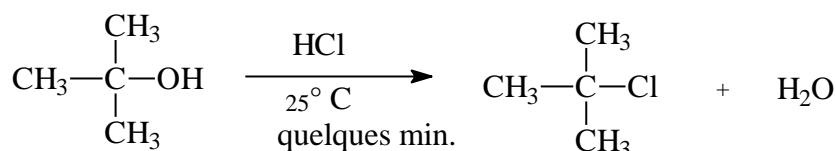
Formation d'halogénures d'alkyles primaires via une $\text{S}_{\text{N}}2$



Formation d'halogénures d'alkyles secondaire et tertiaire via une S_N1

Dans cette réaction, pour les alcools secondaires, il s'agit de transformer le groupe $-OH$ en un bon groupe partant comme H_2O ou le tosylate comme on l'a vu précédemment. Comme cette réaction passe par un intermédiaire cationique, on aura un mélange d'halogénures suite au réarrangement qui a lieu.

Les alcools tertiaires se convertissent facilement en leurs halogénures d'alkyl

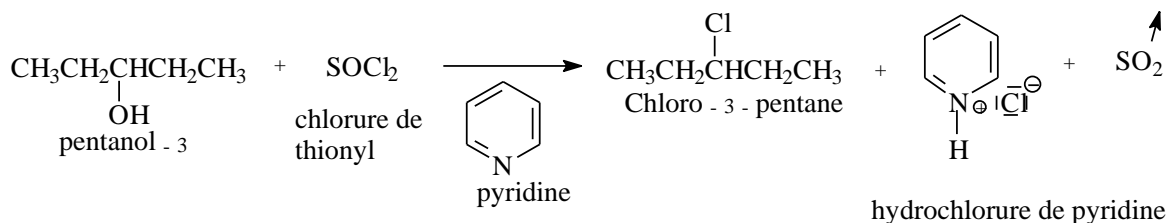


Cette réaction, par exemple, est presque 100% S_N1 sans élimination compétitive même à basse température.

2. Réactions avec le chlorure de thionyl et les halogénures de phosphore

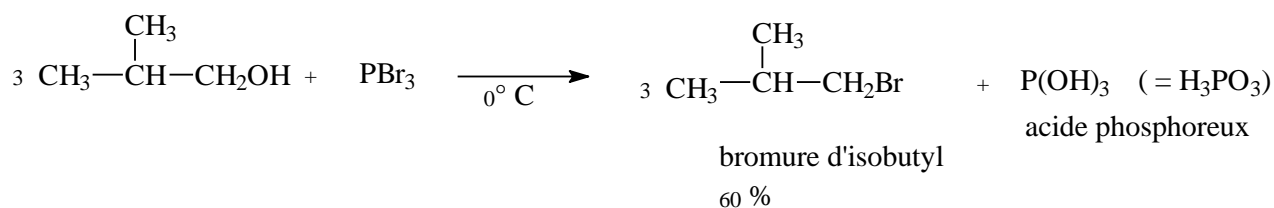
Avec ces réactifs, on évite la formation de carbocation ce qui diminue le risque de réarrangement.

Exemple:



Cependant, cette réaction s'accompagne de la réaction d'élimination et ne donne pas de bon rendement.

Autre réactif utilisé pour substituer l'halogène au groupe $-OH$ avec un minimum de réarrangement est le tribromure de phosphore (PBr_3).

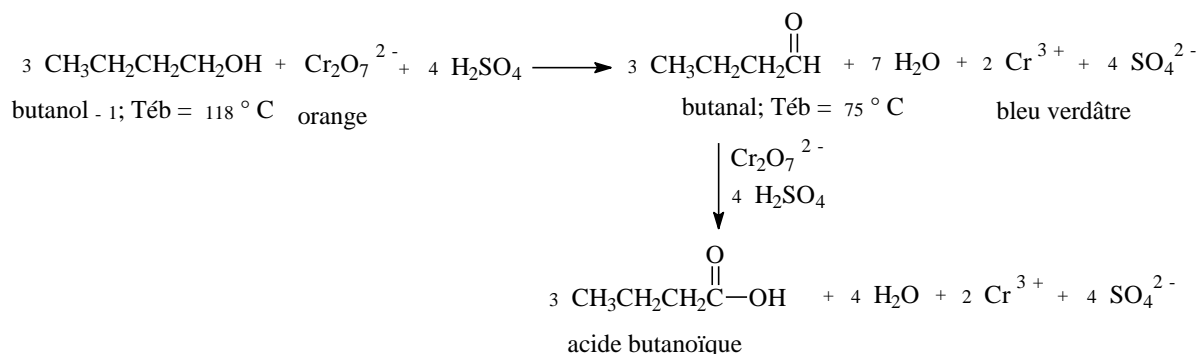


Le mécanisme de cette réaction est similaire à celui du chlorure de thionyle

III.4. 3. Oxydation des alcools

A. Action du dichromate de Na

Les alcools primaire et secondaire peuvent être oxydés en aldéhydes ou cétones par action du dichromate de Na, et si l'oxydation est prolongée en acides carboxyliques. Pour des alcools solubles dans l'eau, une solution aqueuse de dichromate de Na, en présence d'acide, est utilisée.



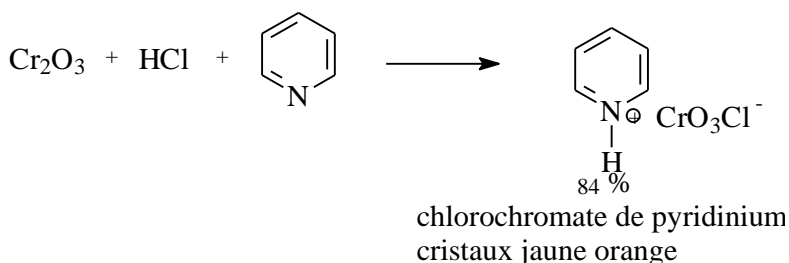
L'oxydation d'alcools secondaires en cétones, ne subit pas d'oxydation prolongée pour former d'acide carboxylique. Ceci est dû au fait que cela impliquerait la rupture des liaisons C-C.

Les alcools tertiaires ne sont pas oxydés par une solution de dichromate.

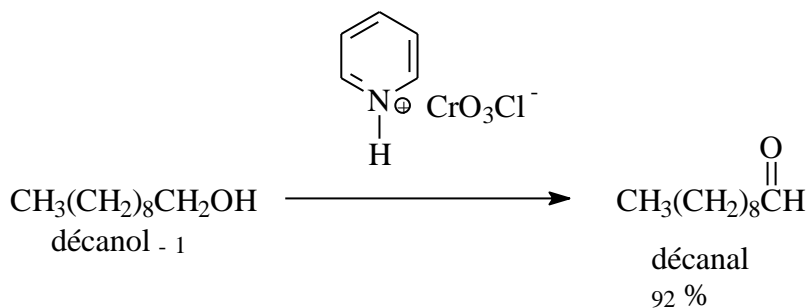
B. Oxydation sélective. Action du chlorochromate de pyridinium

Pour des alcools insolubles dans l'eau et à fonction multiple, en milieu acide il y aurait beaucoup de réactions secondaires indésirables. Pour de tels systèmes, des réactifs plus forts et plus sélectifs ont été développés.

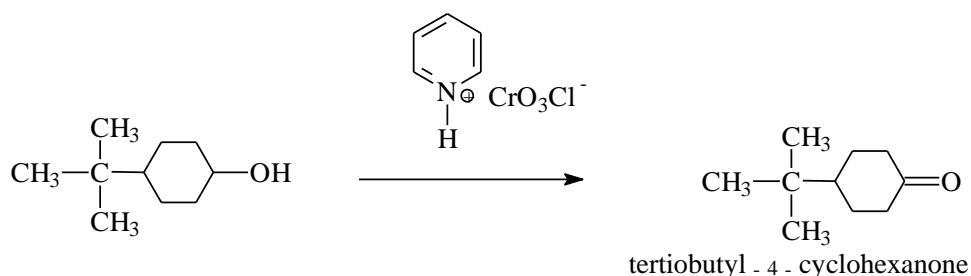
C'est le cas d'une solution de trioxyde de chrome dans HCl, à laquelle on ajoute un solvant basique pyridine.



Ce réactif, chlorochromate de pyridinium, est utilisé dans un solvant organique, comme CH₂Cl₂, pour oxyder les alcools primaire et secondaire en aldéhydes ou en cétones avec un rendement élevé.



De même, l'alcool tertio-butyl-4-cyclohexanol est oxydé par ce réactif en tertio-butyl-4-cyclohexanone

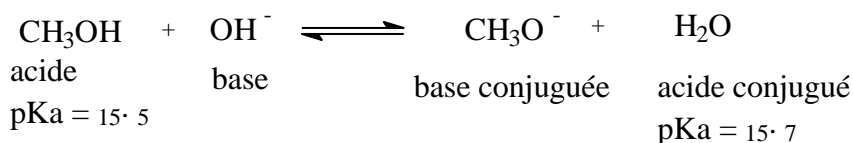


N.B. Ce réactif est spécifique pour le groupe -OH si bien qu'il est utile dans le cas d'oxydation d'un alcool renfermant d'autres fonctions pouvant réagir en milieu acide aqueuse comme les doubles liaisons.

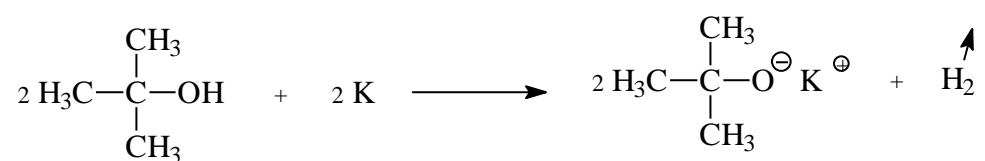
VI. 4. 4. Réactions des anions alcooxydes

1. En milieu basique, les alcools s'ionisent en alcooxyde et eau *c. à. d.* qu'un alcool se comporte comme un acide en présence de base plus forte.

Exemple:



L'anion alcooxyde est également formé en faisant réagir l'alcool avec les métaux alcalins ou leurs hydrures

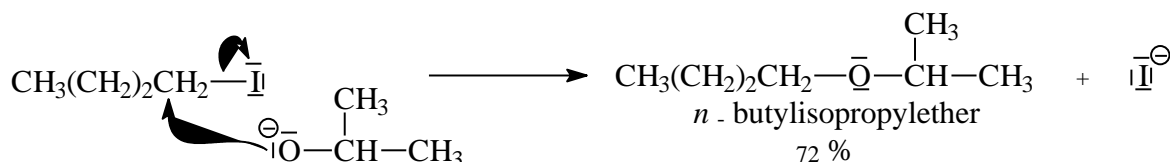


C'est une réaction d'oxydoréduction qui n'est pas réversible

Dans cette réaction, le K est plus réactif que le Na et l'alcool primaire plus réactif que le secondaire ou le tertiaire

2. Les anions alcooxydes réagissent avec les halogénures d'alkyl pour former des éthers dans une réaction dite synthèse de WILLIAMSON.

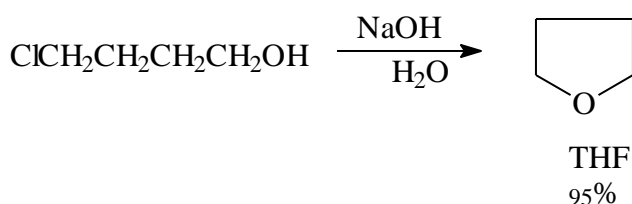
Cette réaction est une $\text{S}_{\text{N}}2$: l'alcooxyde est un bon nucléophile tandis que l'halogénure d'alkyl primaire a un centre électrophile



3. Réactions intramoléculaires des alcooxydes : Formation d'éthers cycliques

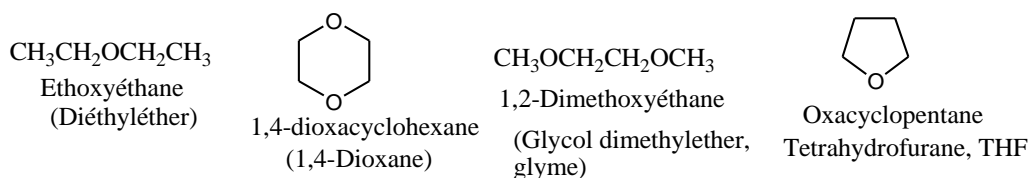
Lorsqu'on a sur une même chaîne carbonée deux fonctions alcool et halogénure, ces deux fonctions peuvent interagir, en milieu basique, pour former un éther cyclique

Exemple:



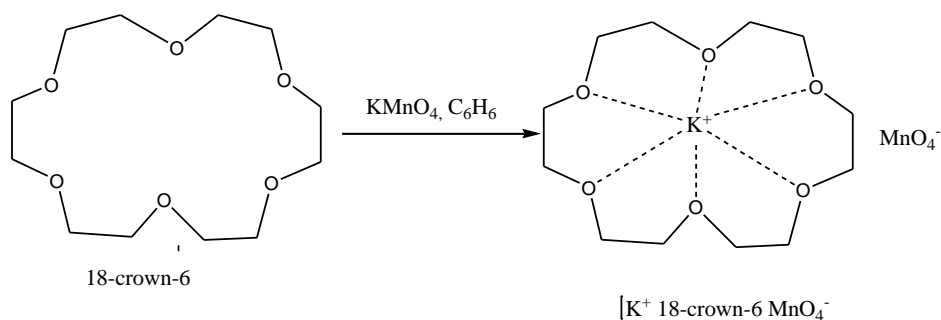
Au vu des rendements des deux réactions précédentes, la réaction intra moléculaire est plus favorisée.

Les éthers sont très peu réactifs, sauf ceux cycliques tendus ; raison pour laquelle, ils sont souvent utilisés comme solvant dans des réactions organiques. Certains de ces solvants sont cyclique et peuvent même contenir plusieurs fonctions éther et tous possèdent des noms communs.



Les éthers cycliques font partie des hétérocycles non aromatiques. La manière simple de les nommer est de les considérer comme cycloalcanes dans lequel un oxygène s'est substitué à un carbone en utilisant le préfixe « oxa ». Ainsi les éthers cycliques à trois atomes sont des oxacyclopropanes (oxiranes, epoxides et ethylene oxydes sont d'autres noms utilisés). Ceux à quatre atomes sont des oxacyclobutanes, à cinq atomes des oxacyclopentanes (THF) et ceux à six atomes des oxacyclohexanes (tetrahydropyranes).

Les polyéthers cycliques avec plusieurs groupements fonctionnels basés sur l'unité éthanediol-1,2 sont appelés des éthers « couronne » (crown). Ces derniers permettent de dissoudre des sels comme le permanganate de K dans des solvants organiques. Pour cela ils sont d'agents transporteur d'ions ou ionophores.

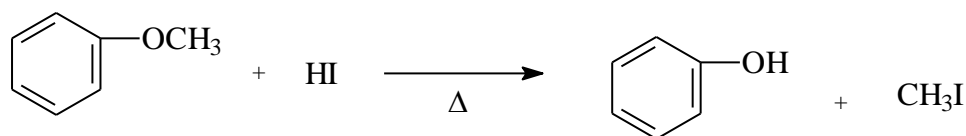


La réaction de Williamson constitue la méthode la plus commune pour la synthèse des éthers.

III. 4. 5. Réactions de clivage des éthers.

1. Réaction avec HI

Par chauffage avec un acide fort, le plus souvent utilisé étant HI.



La réaction suit une $\text{S}_{\text{N}}2$.

N.B. Dans cette réaction c'est le groupe méthyle qui subit l'attaque nucléophile et non le groupe phényle. En fait, si un éther a deux groupements alkyls liés à l'oxygène, c'est le groupement alkyl le plus petit qui est converti en halogénure d'alkyl (si l'acide n'est pas en excès, sinon les deux sont transformés en halogénure d'alkyl).

Analogues sulfurés des alcools et des éthers : les thiols et les sulfures/sulfides

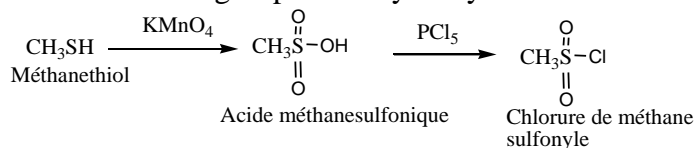
Le groupement $-\text{SH}$ porte le nom mercapto à cause de son aptitude à précipiter les ions de mercure et d'autres métaux lourds. Le groupement fonctionnel mercapto a la plus petite présence par rapport au groupement hydroxyl.

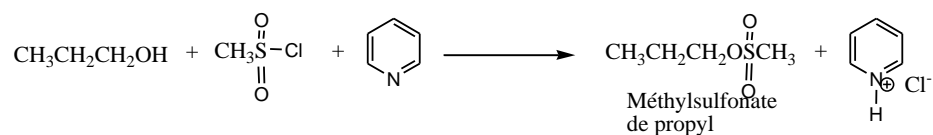
Les éthers sulfurés communément appelés thioéthers sont des sulfures. Le groupement RS est appelé alkylthio alors que l'anion RS^- est dit alcanethiolate.

Les thiols établissent moins de ponts hydrogènes et sont plus acides que les alcools.

Les réactions des thiols et sulfides (sulfures) ressemblent à celles de leurs analogues oxygénés. Le soufre est même plus nucléophile que l'oxygène des alcools et éthers. Les thioles et les sulfides sont formés par attaque nucléophile des anions HS^- et RS^- sur les halogénures d'alkyls. Pour avoir des thiols il faut utiliser un excès d'ions sulfidryls pour éviter que le thiol formé ne réagisse pas avec l'halogénure d'alkyle pour former le sulfure d'alkyl.

Les alcanethiols s'oxydent en présence d'agents oxydants comme le peroxyde d'hydrogène, KMnO_4 pour former des acides sulfoniques. Ces derniers réagissent avec PCl_5 pour donner des chlorures de sulfonyl, lesquels sont utilisés dans la synthèse des alkylsulfonates en convertissant le groupement hydroxy des alcools en bon groupes partants.



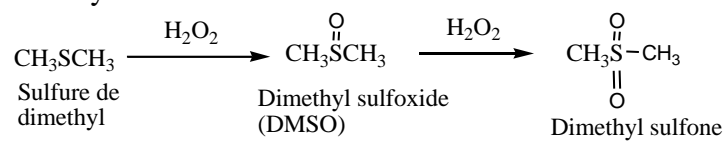


Les alkylsulfonates sont de bons groupes partant dans des réactions de substitutions.

L'oxydation plus dure avec l'iode résulte en la formation d'un disulfure, lequel est facilement reconverti en thiols par les métaux alcalins.

La formation réversible des disulfures est processus biologique important : beaucoup de protéines et peptides renferme des groupes mercapto pouvant former des ponts disulfures. Cela est important dans le contrôle de la structure des enzymes dans les trois dimensions facilitant ainsi la catalyse et la spécificité enzymatique.

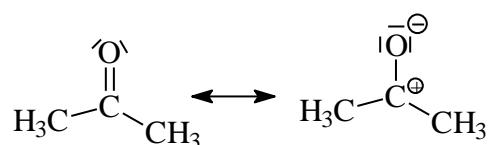
Les sulfures ou sulfides s'oxydent facilement en sulfones en passant par les intermédiaires sulfoxydes.



III. 5. LES ALDEHYDES ET CETONES

III. 5. 1. La fonction carbonyle

Elle définit les propriétés physique et chimique des aldéhydes et des cétones. Dans l'aldéhyde le groupe carbonyle est lié à un alkyl d'un côté et à un hydrogène de l'autre. Dans les cétones le groupe carbonyle est lié à deux groupes alkyls. La polarité élevée de ce groupe s'illustre par les structures résonantes dans lesquelles l'atome de C porte une charge formelle positive et l'oxygène, une charge négative.



C'est grâce à cette polarité que les petits aldéhydes et cétones sont solubles dans l'eau.

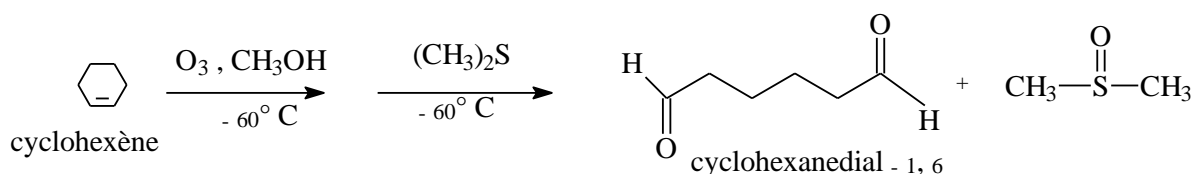
III. 5. 2. Préparation d'aldéhydes et de cétones

- Ils sont souvent préparés par oxydation d'alcools (cfr réactions des alcools).
- L'ozonolyse des alcènes est aussi utilisé dans la préparation d'aldéhydes et de cétones. Elle est pratique dans le cas où un des fragments de l'ozonolyse est de plus petite masse moléculaire, donc facilement séparable de l'autre fragment constituant le produit désiré de la réaction.

Par exemple, l'octène - 1 s'ozonolyse en heptanal et en formaldéhyde et ce dernier est facilement séparé de l'heptanal.

Les alcènes cycliques sont fréquemment ouverts par ozonolyse pour produire des composés dicarboxylés.

Exemple: hexanedial-1, 6 est formé à partir du cyclohexène selon la réaction suivante:

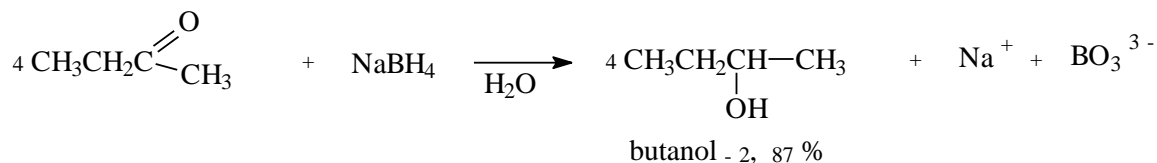
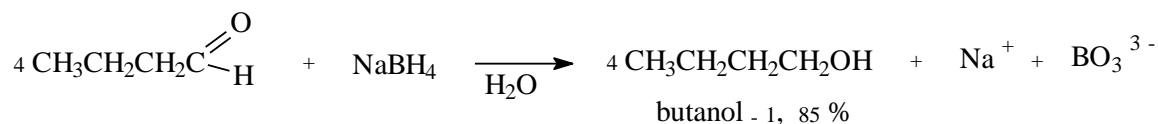


III. 5. 3. Réactions des aldéhydes et des cétones.

A. Réaction de réduction par addition du nucléophile hydrure.

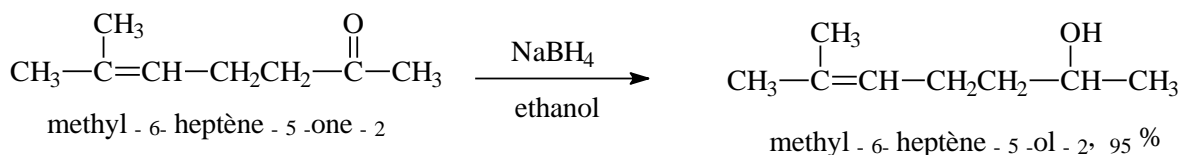
L'hydrure double de bore et de sodium est un agent réducteur spécifique du groupement carbonyle qui réduit les aldéhydes et les cétones en leurs alcools correspondants.

Exemple:



N.B: l'hydrure de B est préférentiellement utilisé par rapport à l'hydrure d'Al puisqu'il réagit lentement avec l'eau et donc peut être manier facilement mais aussi peut être utilisé en milieu aqueux ou alcoolisé.

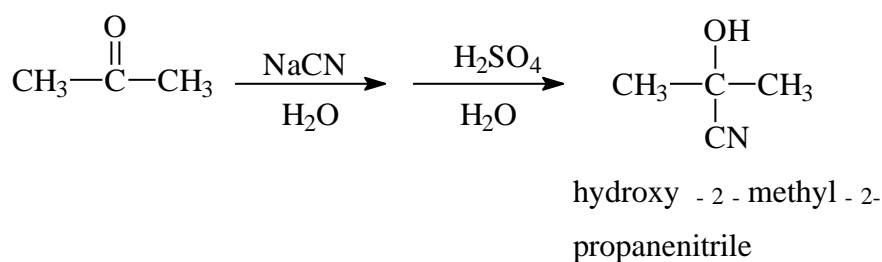
NaBH₄ et LiAlH₄ sont des agents réducteurs spécifiques du groupe carbonyle si bien qu'ils peuvent être utilisés pour réduire un groupe carbonyle dans une molécule contenant une double liaison isolé.



Pour des doubles liaisons adjacentes au carbonyle, leur réduction peut parfois se passer avec les réactifs d'hydrure métallique, mais cette réduction est dépendante des conditions comme le solvant, la température et l'excès d'hydrure.

B. Réduction par addition du nucléophile cyanure - Formation du cyanohydrine

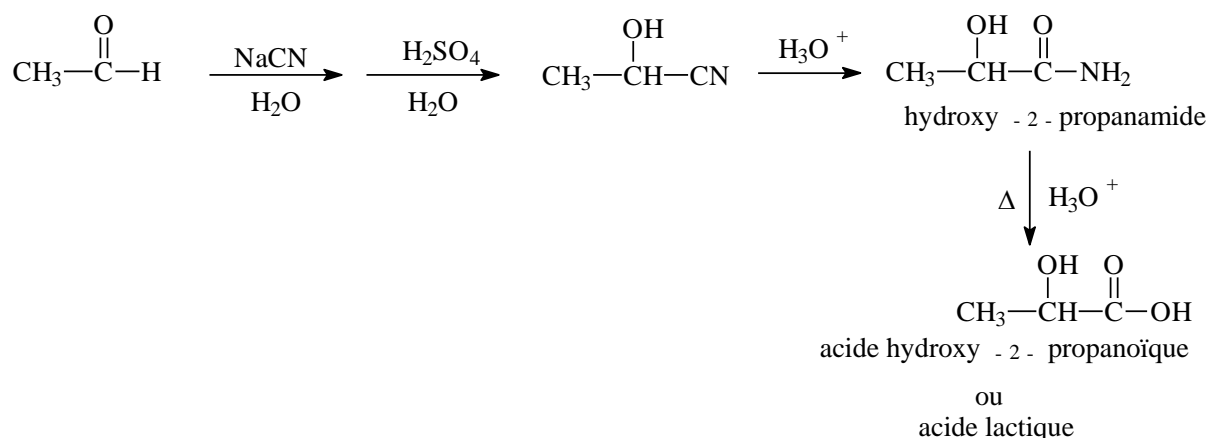
Les réactifs généralement utilisés sont le cyanure de Na ou de K suivi d'une acidification.



La réaction est initiée par l'attaque de l'ion cyanure au C électrophile du groupe carbonyle : ce qui génère l'ion alcooxyde qui se protone.

La réaction d'addition du cyanure à l'aldéhyde ou au cétone augmente le nombre de C d'une unité dans la molécule et introduit deux groupes fonctionnels pouvant subir d'autres réactions ultérieures. Une réaction importante du groupe cyanure est son hydratation résultant en la formation d'un acide carboxylique.

Exemple:

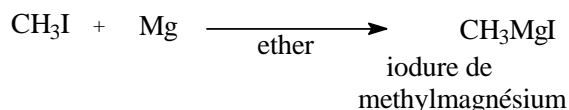


C. Réduction par addition d'un autre carbone au nucléophile – Addition d'organométalliques

i. Préparation des réactifs organométalliques

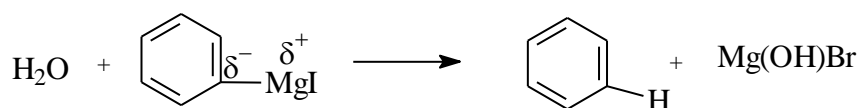
Une façon de préparer un centre nucléophile sur le C (autre que l'ion acétylure) est celle de faire réagir un halogénure d'alkyle avec des métaux comme le lithium, Na, K ou Mg pour former des réactifs organométalliques. Les halogénures d'alkyl, d'aryl et de vinyl réagissent tous avec les métaux. Les réactifs préparés, de cette façon, avec le Mg sont appelés **réactifs des GRIGNARD ou organomagnésiens**

Exemple:



Tous les réactifs organométalliques doivent être préparés en l'absence d'eau ou d'alcools, parce que ces derniers sont assez acides pour protoner le carbanion formé; ce qui résulterait en la formation d'alcane correspondant.

Exemple:



Ainsi, les réactifs de Grignard ne peuvent pas être préparés à partir de composés qui contiennent/possèdent d'hydrogène acide.

Ainsi un halogénure organique qui contient un groupe -OH, -COOH, -SH ou -NH₂ dans la molécule ne peut pas être utilisé pour préparer un réactif de Grignard. Cependant, la basicité de l'atome de C lié au Mg dans le réactif de Grignard peut être exploitée dans la préparation des réactifs de Grignard des alcynes terminaux. L'atome d'hydrogène acide de l'alcyne est pris par l'alkyl du réactif de Grignard.

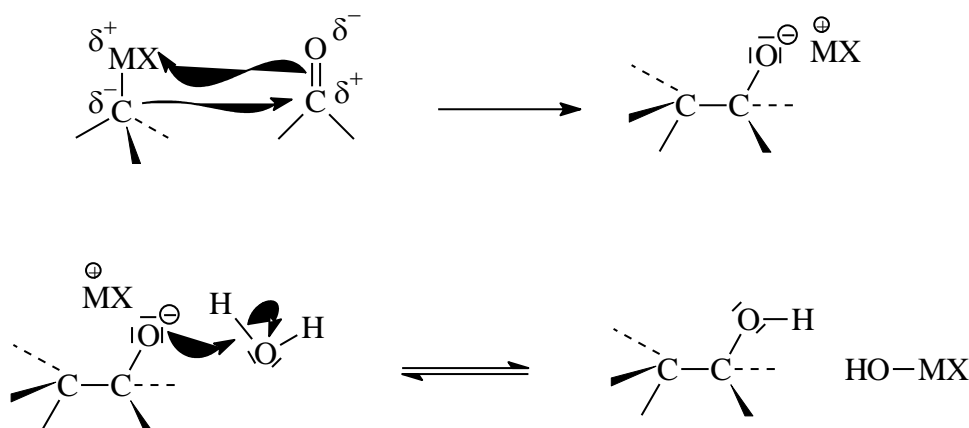
Exemple:



ii. Réactions des réactifs organométalliques avec les aldéhydes ou cétones

Tous les réactifs organométalliques réagissent avec les aldéhydes et les cétones pour produire des alcools. La réaction se fait en 2 étapes:

- attaque du carbone nucléophile de l'organométallique sur le C électrophile du carbonyle et formation d'un anion alcooxyde complexé avec l'ion métallique
- rupture de ce complexe par de l'eau et souvent par de l'acide dilué pour produire l'alcool



Comme il est possible de varier et la structure de l'aldéhyde ou de la cétone et celle du réactif organométallique, beaucoup d'alcools différents peuvent être préparés par de telles réactions dites Réactions de GRIGNARD.

Ces réactions sont très utiles dans la synthèse organique, vu qu'elles permettent d'allonger la chaîne carbonée.

Le type d'alcool formé dépend du type de carbonyle utilisé. Ainsi,

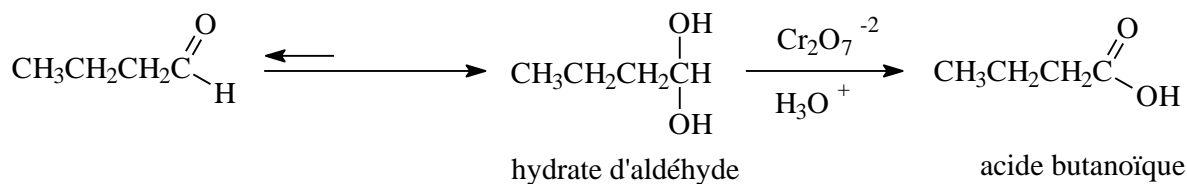
- ⇒ le formaldéhyde donne un alcool primaire qui contient 1 atome de C en plus par rapport à l'halogénure d'alkyl utilisé pour préparer le réactif de Grignard.
- ⇒ Les autres aldéhydes produisent des alcools secondaires tandis que
- ⇒ les cétones produisent des alcools tertiaires.

D. Réactions d'aldéhydes et de cétones avec l'eau et les alcools comme nucléophiles

i. Formations d'hydrates

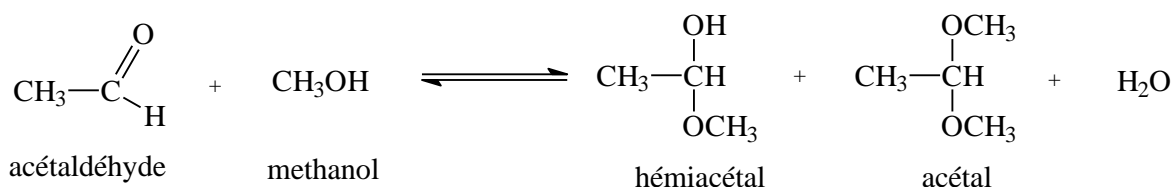
Sous catalyse acide, l'eau et les alcools réagissent, comme des nucléophiles, avec les composés carbonyles pour former respectivement des hydrates et des acétals.

Par exemple : on pense que l'oxydation d'un aldéhyde comme le butanal en acide carboxylique par une solution aqueuse d'acide chromique passe par un intermédiaire, l'hydrate d'aldéhyde.



ii. *Formation d'acétals et de cétals*

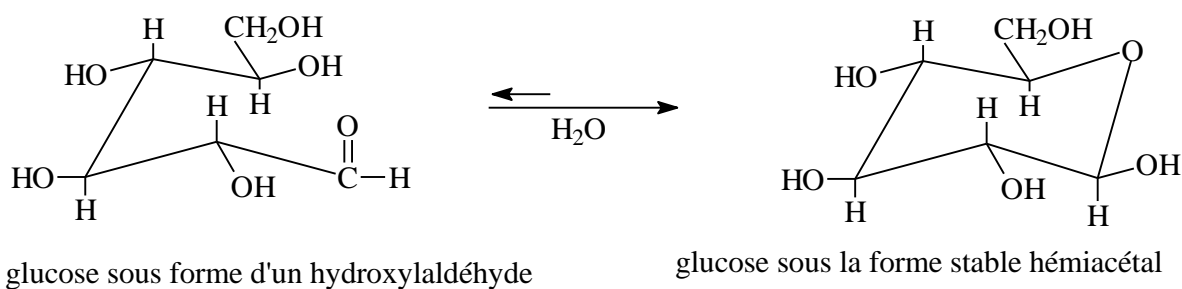
Les alcools réagissent avec les aldéhydes dans un processus d'équilibre pour produire des composés connus sous le nom d'**hémiacétals** et d'**acétals**. Dans un hémiacétal, un groupe -OH et un groupe alcooxyl sont liés au même atome de C. Les hémiacétals, après avoir perdu une molécule d'eau, réagissent avec une autre molécule d'alcool pour former les acétals. Dans ces derniers, deux groupes alcooxyls sont liés au même atome de C. Dans la réaction suivante, si l'acétaldéhyde est placé en excès par rapport au méthanol, alors l'aldéhyde, son hémiacétal et son acétal sont tous présents à l'équilibre.



Dans une réaction similaire, les cétones donnent, avec les alcools, des hémicétals et des cétals, mais la réaction n'est pas aussi spontanée que dans le cas des aldéhydes.

Les hémiacétals et hémicétals sont normalement des composés instables sauf si les fonctions alcool et le carbonyle font partie d'une même molécule et dans ce cas il se forme des hémiacétals cycliques stables. Les plus importants exemples de ces structures se rencontrent dans les sucres. Ces structures expliquent le phénomène de mutarotation observé chez les sucres.

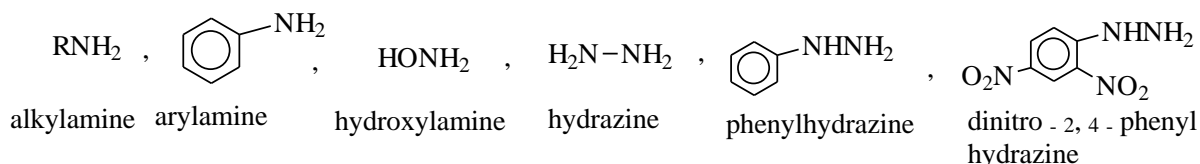
Exemple: le glucose existe sous une forme d'hémiacétal cyclique avec un cycle à 6 atomes.



E. Réactions d'addition de nucléophiles liés à l'ammoniac

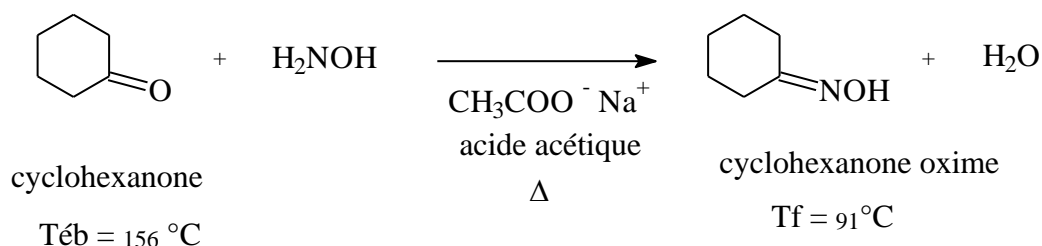
i. *Les composés liés à l'ammoniac et leur utilisation dans la caractérisation des aldéhydes et des cétones.*

Les amines et autres composés liés à l'ammoniac réagissent, comme nucléophiles, avec le groupe carbonyle. Ces composés sont:



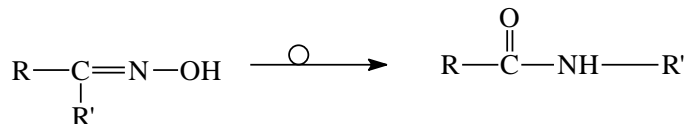
Quelques uns de ces réactifs réagissent avec les plus petits aldéhydes et cétones liquides et les transforment en produits solides dits DERIVES parce qu'ils sont produit en utilisant une réaction standard typique pour un groupement fonctionnel et le solide est facile à manipuler en petites quantités qu'un liquide (par exemple pour mesurer le point de fusion).

Exemple: le cyclohexanone est liquide et réagit avec l'hydroxylamine pour former un dérivé solide appelé **oxime**.

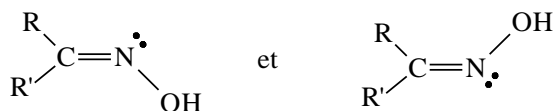


Cette réaction est typique des réactions entre les amines et leurs produits similaires avec les aldéhydes et les cétones et se déroule normalement mieux en milieu légèrement acide (pH = 5)

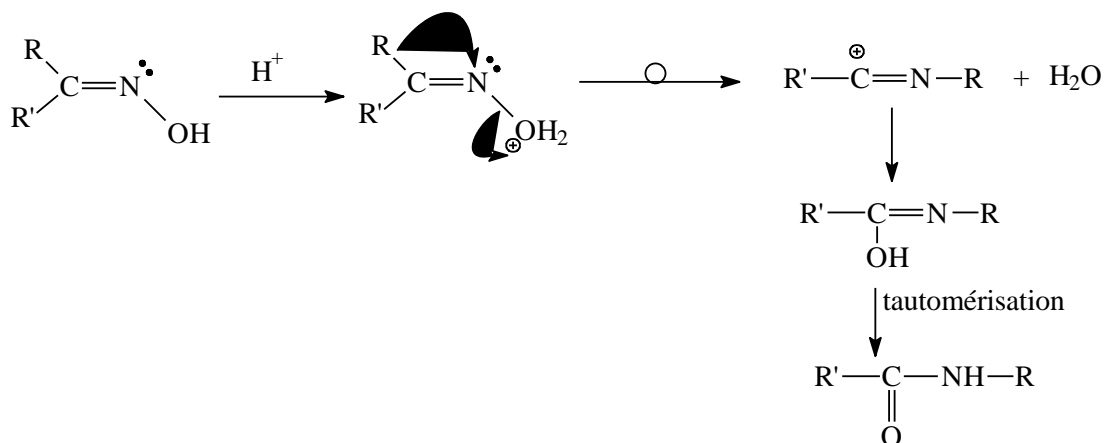
Les oximes, en milieu acide, subissent un réarrangement dit de Beckman qui donne un amide substitué.



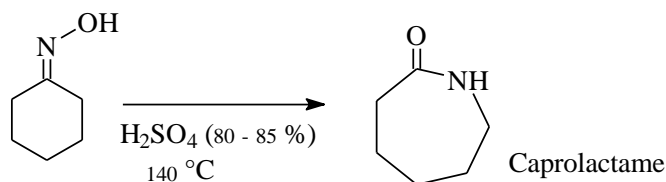
Les oximes non cycliques possèdent deux isomères cis et trans (Z / E)



et lors du réarrangement de Beckman, c'est toujours le groupement alkyle antiparallèle avec le groupement hydroxyl qui migre sur l'azote. Donc le mécanisme de la réaction serait le suivant :

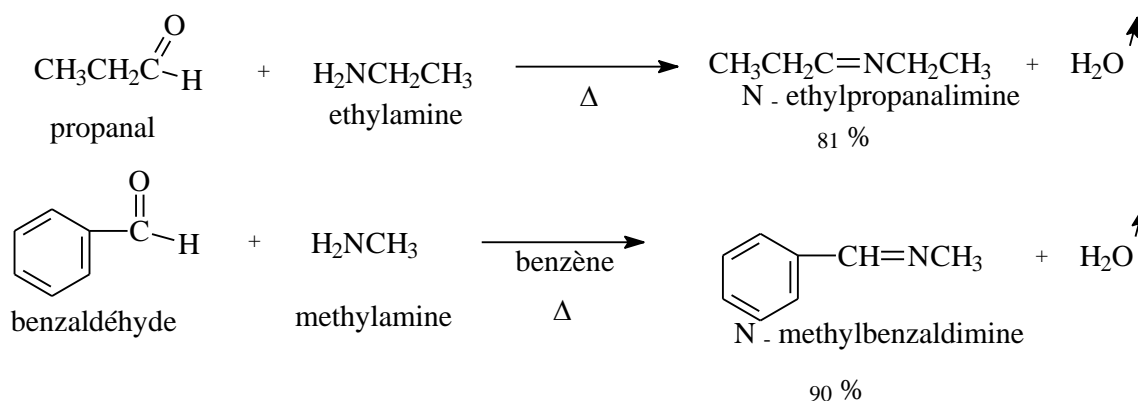


NB. Le réarrangement de Beckmann de l'oxime d'une cétone cyclique donne formation à un amide cyclique appelée lactame, ayant un atome de plus dans son cycle par rapport à la cétone initiale. Une des réactions de grande importance commerciale est celle de la conversion de l'oxime du cyclohexanone en ϵ -caprolactame, matière première pour la synthèse du polymère nylon6, largement utilisé dans la confection des pneus.



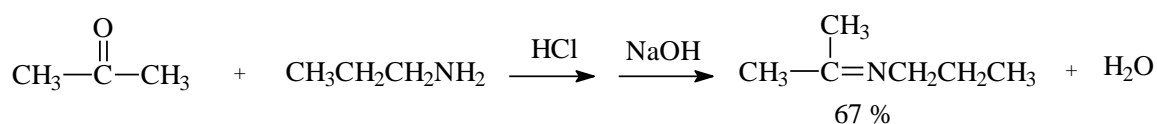
ii. Réactions des composés carbonyles avec les amines – Formation de bases de Schiff

Les aldéhydes réagissent avec les alkylamines et arylamines pour produire des composés connus sous le nom d'IMINES ou Bases de Schiff. Cette réaction nécessite seulement qu'on chauffe l'aldéhyde et l'amine ensemble tout en distillant l'eau formée.



N.B.:

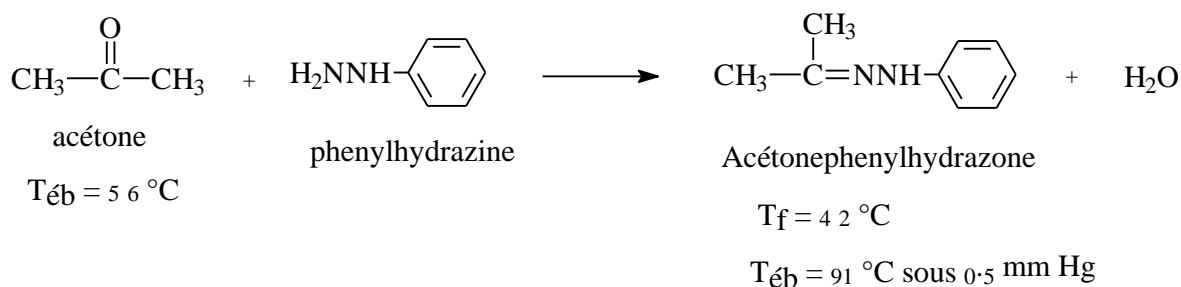
- \Rightarrow Ces réactions sont réversibles, les imines se reconvertissent en aldéhydes et amines en réagissant avec de l'eau.
- \Rightarrow Les imines dérivés d'aldéhydes aromatiques et d'amines sont plus stables que ceux dérivés des composants alkyls.
- \Rightarrow Les cétones forment aussi des imines, mais pas aussi facilement que les aldéhydes. L'exemple typique est le suivant entre l'acétone et le propylamine catalysé par HCl et neutralisé par NaOH.



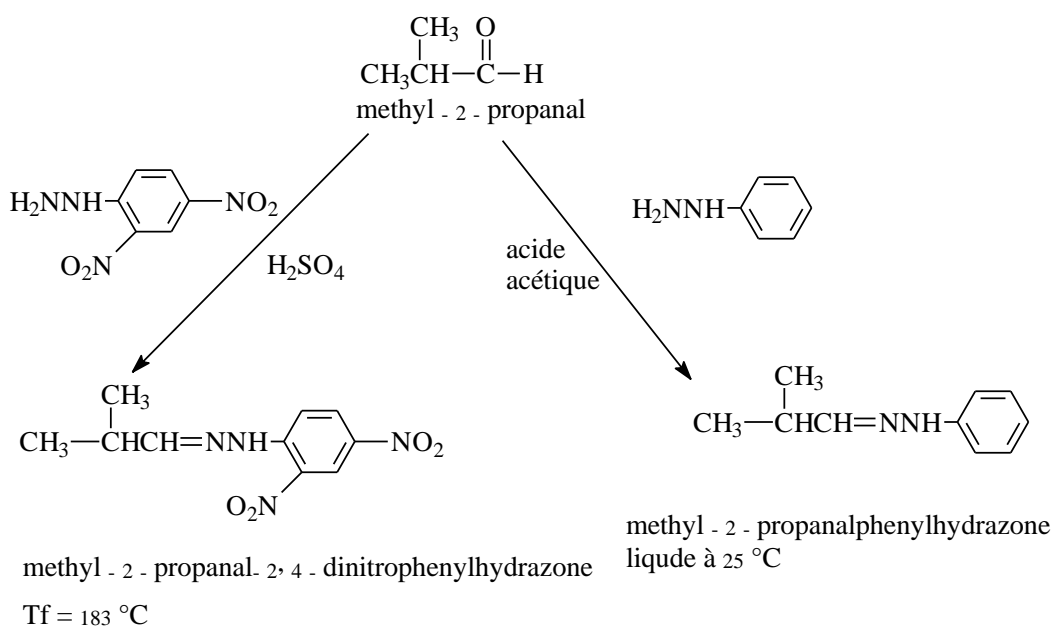
iii. Réactions des composés carbonylés avec les Hydrazines

Les réactifs phénylhydrazine et dinitro-2, 4-phénylhydrazine sont utilisés pour préparer des dérivés d'aldéhydes et de cétones connus comme étant des **phenylhydrazones**.

Tous les phénylhydrazones non substitués ne sont pas solides. Par exemple, celui de l'acétone a un faible point de fusion si bien qu'il est souvent isolé comme liquide.



Pour cette raison, le dinitro-2, 4-phenylhydrazine est plus souvent utilisé dans la préparation de DERIVES phenylhydrazone. Les deux groupements nitro- augmentent à la fois la masse moléculaire et la polarité du réactif si bien que les dérivés formés sont plus cristallins et ont un point de fusion plus élevé que leurs correspondants phenylhydrazones non substitués.

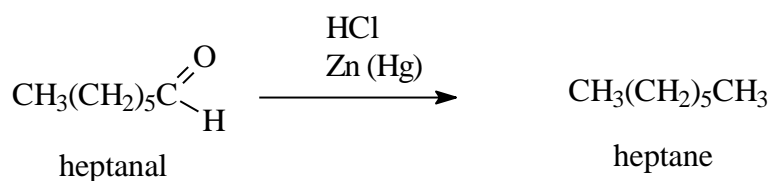


Les hydrazines sont moins basiques, mais plus nucléophiles que les amines. L'azote non lié directement au noyau aromatique est le plus nucléophile dans les phenylhydrazine et réagit avec le groupe carbonyle. La réaction est catalysée par l'acide acétique tandis que pour le dinitro-2, 4-phenylhydrazine, un acide plus fort, H_2SO_4 , est utilisé comme catalyseur *c. à. d.* que le dinitro-2, 4-phenylhydrazine est moins nucléophile que le phenylhydrazine.

F. Réduction du groupe carbonyle en groupe méthylène ou réduction d'aldéhydes ou de cétones en alcanes

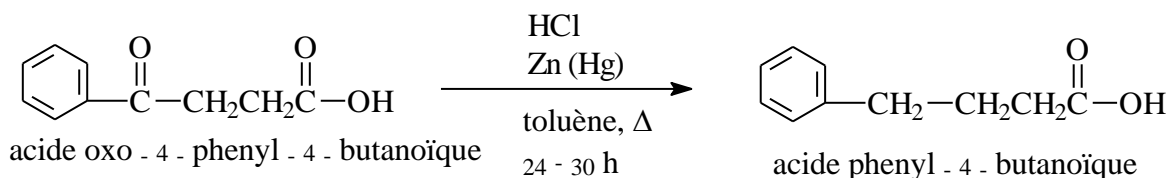
i. Réduction de Clemmensen

Une réaction générale d'aldéhydes et de cétones est la réduction du carbonyle en groupe méthylène- CH_2 -:



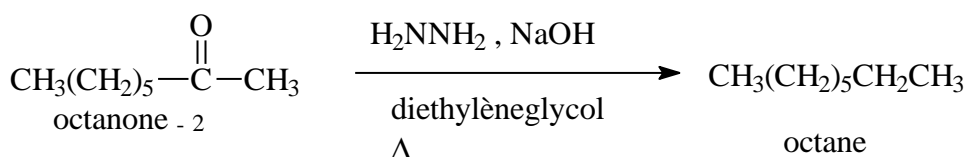
Cette réaction est connue sous le nom de réduction de Clemmensen faite par un amalgame de zinc (*c. à. d.* Zn dissous dans Hg) et de HCl concentré.

La réaction est sélective pour le groupe carbonyle d'aldéhydes ou de cétones seulement. Elle n'affecte pas le carbonyle des acides carboxyliques. Par conséquent, l'acide oxo - 4 - phényl - 4 - butanoïque est réduit en acide phényl - 4 - butanoïque



ii. Réduction de WOLF - KISCHNER

C'est une alternative pour la réduction du groupe carbonyle en méthylène en utilisant un réactif basique. Dans cette réaction, l'hydrazone de l'aldéhyde ou de la cétone est préparée et décomposée dans des conditions basiques.



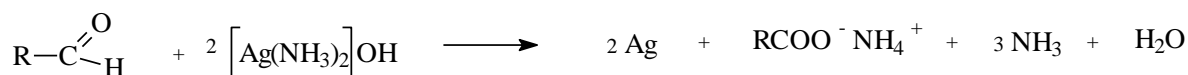
iii. Réduction des thioacétals et thiocétals par le Nickel de Raney

C'est une autre alternative de transformation du groupe carbonyle en méthylène sans toutefois utiliser un acide fort ou une base forte. Elle consiste d'abord à transformer le carbonyle en thioacétal ou thiocétal, puis à faire la réaction de clivage des liaisons C-S par hydrogénation en présence du Ni de Raney.

G. Oxydation des aldéhydes et des cétones

Les aldéhydes sont facilement oxydés en acides carboxyliques. Certains réactifs analytiques ont été utilisés pour mettre en évidence le caractère réducteur des aldéhydes.

Oxydation par le réactif de Tollens.



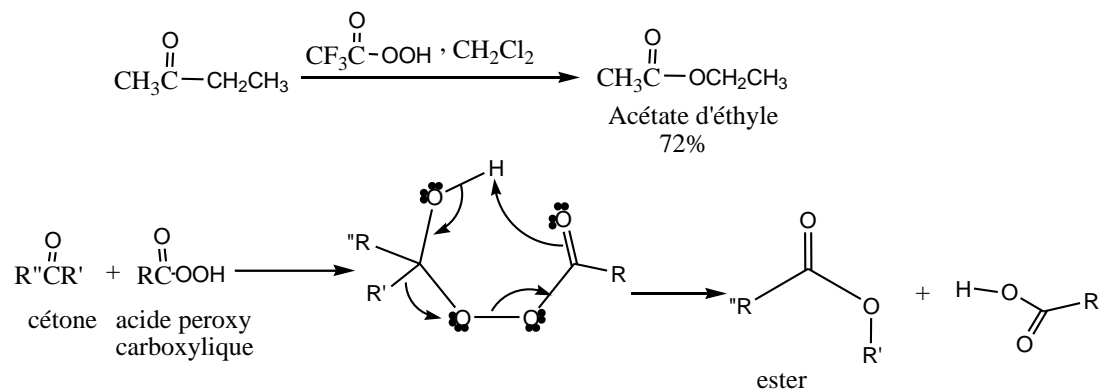
Cette réaction est caractéristique pour la détection de la présence d'un aldéhyde. Elle se matérialise par un dépôt d'Ag métallique sur les parois du récipient dans lequel se déroule la réaction (miroir d'argent).

Oxydation par la liqueur de Fehling

Le réactif de cette réaction consiste en une solution de sels cuivriques de coloration bleue. En présence d'aldéhydes, elle donne un précipité d'oxyde cuivreux de coloration rouge brique.

L'oxydation des cétones est beaucoup plus difficile. Elle aboutirait à un mélange de deux acides non identiques de plus courte chaîne.

L'oxydation de Baeyer Villiger utilise comme agent oxydant les acides peroxy-carboxyliques. Les cétones soumis à l'action de ces acides se convertissent en esters.



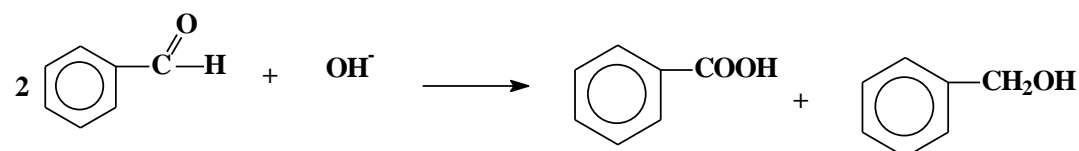
Les cétones cycliques sont converties en esters cycliques. Et en présence de double liaisons carbone-carbone, le peroxyacide s'attaque sélectivement à la fonction carbonyle. En cas de cétones dissymétriques, le groupement alkyl migrateur va être celui dont le carbocation serait plus stable. Ainsi l'ordre d'aptitude de migration lors d'une réaction de Baeyer-Villiger est :

Méthyle < alkyl primaire < phényle < alkyl secondaire < cyclohexyle < alkyl tertiaire

H. Réaction de Cannizzaro

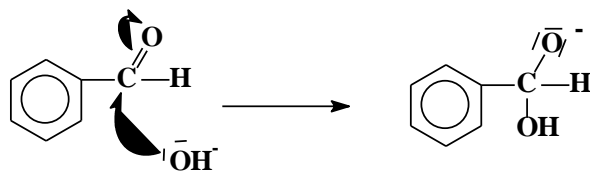
C'est une réaction spécifique aux aldéhydes ne possédant pas d'hydrogène α par rapport au groupement carbonyle tel le benzaldéhyde.

En présence de NaOH conc., ils subissent une réaction de dismutation au cours de laquelle une molécule d'aldéhyde est oxydée en acide (sous la forme de son sel de Na) alors qu'une autre est réduite en alcool.

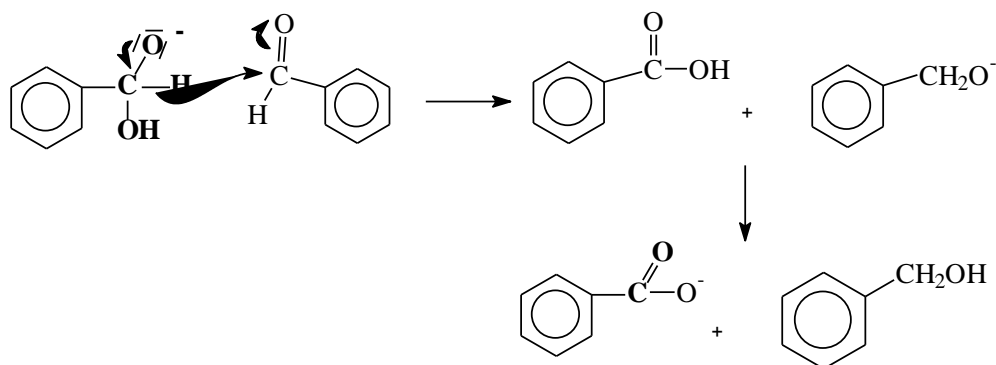


Cette réaction se déroule en 2 étapes :

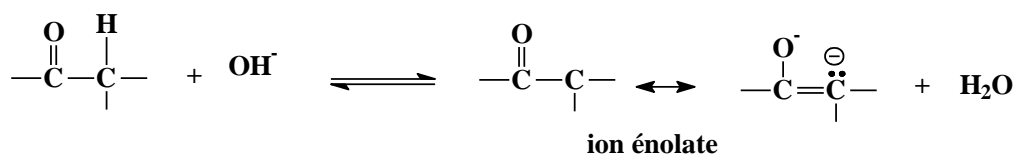
a) Attaque nucléophile des ions OH^- sur le C électrophile



b) Reformation de la liaison C=O avec élimination d'un ion hydrure (H^-) qui se lie au C électrophile de la seconde molécule et puis transfert d'un proton entre l'acide et l'alcoolate formé.



Pour un aldéhyde ou une cétone possédant un H_{α} , la réaction est toute autre :

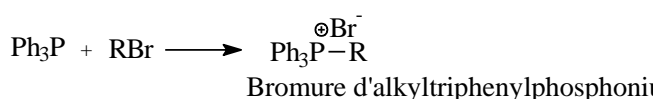


N.B. Les cétones possédant 2 C_{α} , si tous les deux portent un hydrogène, les réactions qui les mettent en cause peuvent avoir lieu sur l'un ou l'autre de ces deux carbones. Dans le cas des cétones mixtes càd ceux dont les groupements alkyles attachés au carbonyle sont différents, un problème d'orientation préférentielle peut se poser.

I. Réaction de Wittig

C'est une réaction entre les aldéhydes et/ou cétones avec le réactif de Wittig ou ylure de phosphonium ou encore phosphorane

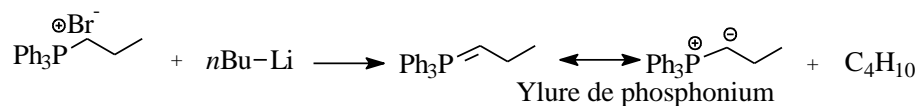
Les halogénures d'alkyls réagissent avec le triphenyl phosphine via une S_N2 pour donner des sels cristallins phosphoniums



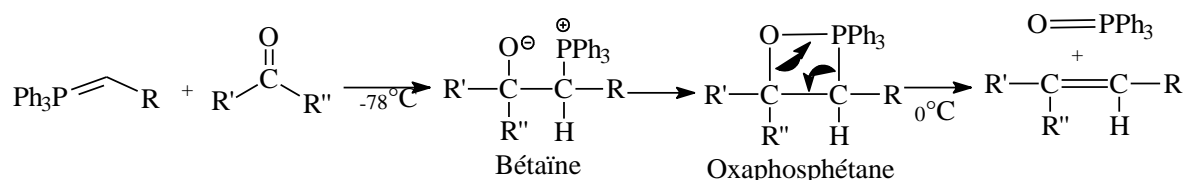
N.B: Les phosphines sont de bons nucléophiles et bases faibles, si bien que les réactions compétitives d'élimination ne sont pas importantes. Par conséquent, la plupart d'halogénures d'alkyls primaires et secondaires donnent de bons rendements en sels phosphoniums.

Le proton du groupement alkyl R adjacent au phosphore positivement chargé est modérément acide ($pK_a=35$) et peut être pris/capté par des bases fortes tel que $n\text{-BuLi}$ ou NaH (hydrure de Na) pour donner un composé neutre dénommé Ylure de phosphonium ou phosphorane

Exemple:



Les ylures réagissent rapidement avec les aldéhydes et cétones, même à -80°C pour donner des produits neutres appelés oxaphosphétanes.



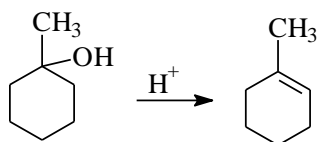
N.B: Les oxaphosphétanes sont stables en solution à -80°C , mais se décomposent par chauffage en alcènes et oxyde de triphenylphosphine.

La réaction entre l'ylure de phosphonium avec les aldéhydes et cétones portent le nom de **Réaction de Wittig**. C'est une méthode très utile pour la synthèse d'alcènes

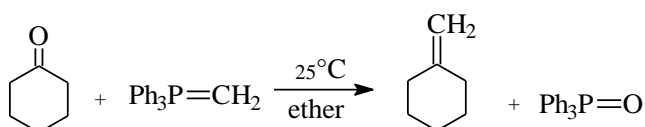
Remarques:

* Avec cette réaction, on produit des alcènes dont la position de la double liaison est définie. Ainsi on peut synthétiser des alcènes instables thermodynamiquement et inaccessibles par la méthode de déshydratation des alcools.

Exemple: Cas de la synthèse du méthylène-cyclohexane. Il pourrait provenir du méthyl-1-cyclohexanol. Cependant, en milieu acide, il y aura la réaction suivante:



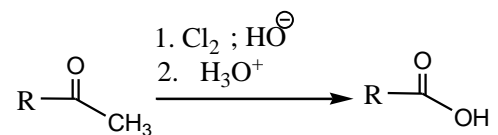
L'isomère le moins stable peut être préparé à partir du cyclohexanone par la réaction de Wittig



** Tous les réactifs de Wittig s'additionnent préférentiellement au carbonyle aldéhydique et cétonique même en présence des groupes esters ou carboxylique

J. Réaction haloformique ou dégradation haloformique

C'est une réaction spécifique aux cétones méthyliques



III. 6. LES GLUCIDES

III.6.1. Structure des oses.

a. Représentation linéaire des oses selon Fischer

Selon la position du groupement carbonyle sur la chaîne carbonée, on a les aldoses (Carbonyle en position du C₁) et les cétooses (carbonyle en position du C₂). Chaque fonction alcool secondaire correspond à un centre chiral ; c'est souvent la représentation de Fischer pour écrire la structure des oses. Les liaisons C-H sont souvent omises puisque la position des groupements hydroxyles suffit pour indiquer la configuration des carbones asymétriques.

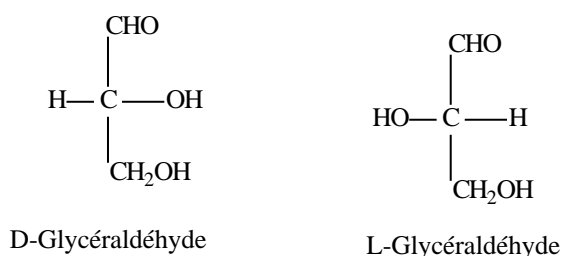
N.B. :

- ✚ Dans certaines oses biologiquement importants, certaines fonctions alcools sont absentes ce sont les desoxy-oses tel le 2-desoxyribose.
- ✚ Elles peuvent aussi être substituées par des fonctions amines, on aura des osamines.
- ✚ Le terme épimères est utilisé pour indiquer deux oses diastéréoisomères qui ne diffèrent que par la configuration d'un seul atome de carbone.

b. Série des oses.

Les oses sont divisés en deux séries : D et L. Selon toujours Fischer, les oses de la série D comportent l'OH secondaire adjacent à la fonction alcool primaire à droite de la chaîne carbonée. Inversement ceux de la série L comportent cet hydroxyle à gauche de la chaîne carbonée. Cela est d'une importance biologique parce que tous les oses naturels sont de la série D. La série des oses est déterminée par la position du groupement hydroxyle secondaire d'indice le plus élevé.

La série est souvent définie par rapport aux aldoses les plus simples, les glycéraldéhydes : Le D-glycéraldéhyde est dextrogyre et le L-glycéraldéhyde est lévogyre.



c. Structure cyclique des oses

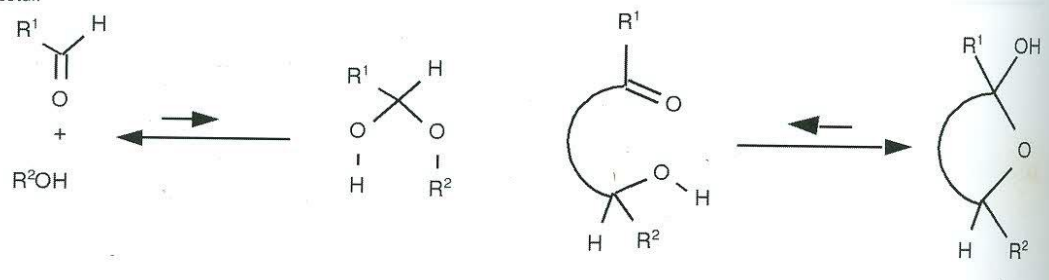
La structure des oses représentée linéairement ne permet pas d'expliquer l'ensemble des propriétés des oses. En effet, même si le groupement carbonyle aldéhydique réagit avec ses réactifs classiques, CN, hydroxylamine, les agents oxydants, il est moins réactif que les aldéhydes vrais : la fonction aldéhyde semble être masquée dans certaines réactions et cela s'explique par la formation d'une fonction hémiacétale interne. La fonction hémiacétale linéaire est généralement instable lorsque la réaction

est intermoléculaire ; mais dans le cas présent la réaction est intramoléculaire et l'équilibre est déplacé vers la formation de l'hémiacétale cyclique.

C.1. Structure hétérocyclique des oses

Par la formation de la fonction hémiacétale, il en résulte un hétérocycle pentagonal ou hexagonal.

Fig. 27.3.
Formation réversible
d'hémiacétal.

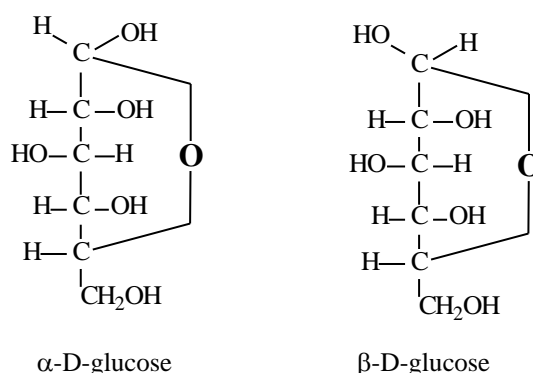


Les formes cycliques pentagonales sont dites furanoses puisque dérivées du furane tandis que les formes cyclique hexagonales sont dites pyranoses car dérivées du pyrane.

La forme furanose est la forme habituelle des cétohexoses et des pentoses, mais la forme pyranose prédomine pour les aldohexoses.

Cas du glucose

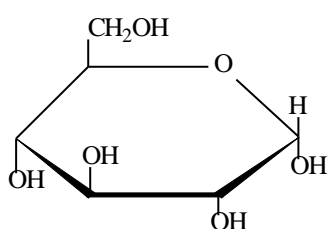
La formation d'une fonction hémiacétale entre le carbonyle et la fonction alcool secondaire du C₅ conduit à la formation de deux diastéréoisomères différents par la configuration du C₁. Ce C hémiacétalique est généralement appelé carbone anomérique et les deux composés différents par la configuration de ce carbone sont appelés des anomères. Les deux anomères glucopyranose sont représentés comme suit selon Fischer-Tollens:



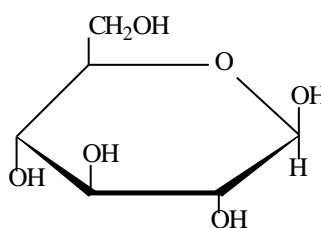
L'anomère ayant le groupement hydroxyl du même côté que l'hydroxyle déterminant la série est dit α alors que celui dont l'hydroxyl est du côté opposé est nommé β . Donc, en série D, l'anomère α présente l'OH anomérique à droite de la chaîne carbonée.

La représentation d'après Fischer ne permet pas de rendre compte de la formation du pont hémicétyl car la représentation de Fischer est utilisée pour des structures non cycliques. Tollens propose une structure semi cyclique linéaire ; mais c'est Haworth qui proposa une projection conventionnellement utilisée pour représenter la configuration de chaque atome de C des oses cycliques.

Dans cette formule de Haworth qui est cyclique comme celle de Tollens, mais plus proche de la configuration spatiale réelle, le plan du cycle pyrane est considéré comme perpendiculaire au plan de la feuille où il est imprimé et les substituants se situent au dessus et en dessous du plan de ce cycle. On schématise parfois la partie inférieure du cycle en traits plus gras, l'hydroxyle hémicétyl en position β est en avant du plan du cycle et par convention orienté vers le haut si le plan est horizontal et celui en position α est en arrière donc orienté vers le bas. En général, on représente en trait gras le côté du cycle qui fait face au



lecteur. α -D-Glucopyranose



β -D-Glucopyranose

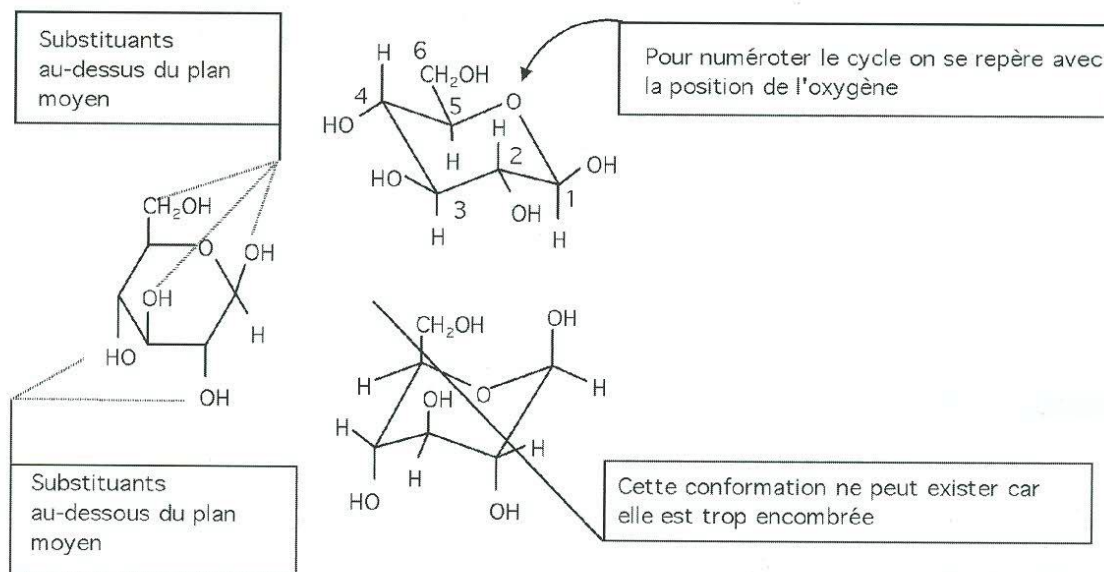
C.2. Conformation des pyranoses

L'emploi de la projection de Haworth peut induire en erreur: elle donne l'impression que les formes furanosique et pyranosique sont planes. Or, cela est thermodynamiquement impossible vu que tous les atomes formant le cycle sont tétraédriques c'est-à-dire hybridés sp^3 et donc doivent réaliser entre eux un angle de $109^\circ 28'$. C'est ainsi que le cycle pyranose adopte les différentes conformations du cyclohexane dont les deux extrêmes sont la forme chaise et bateau.

Le glucose se présente sous une seule conformation chaise, la plus stable où tous les substituants sont équatoriaux à part l'OH du carbone anomérique qui est axial. La forme chaise avec des substituants axiaux serait trop encombrée et ne peut exister. La différence d'énergie entre les deux chaises inverses est trop considérable pour qu'une inversion soit possible.

Fig. 27.6.

Équilibre conformationnel impossible dans le cas du glucose.



K. 3. Formation de furanoses: cas des fructofuranose et ribofuranose

Dans le cas du fructofuranose, la formation de la fonction hémiacétal a lieu entre le C₂ et la fonction alcool secondaire du C₅. On utilise le même raisonnement que précédemment.

III. 6.2. Réactions des oses.

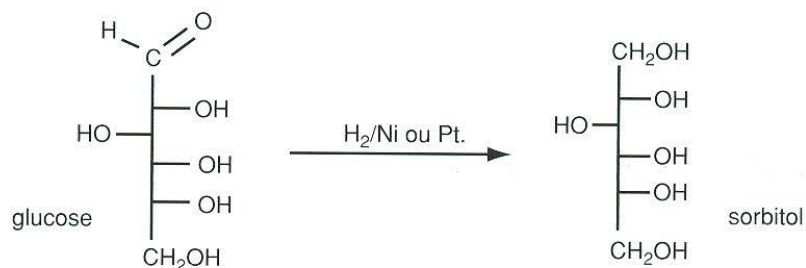
La chimie des oses est complexe, mais principalement régie par les deux groupements fonctionnels : alcool et carbonyle.

Réduction

Les oses sont hydrogénés en polyols. Les aldoses donnent des alditols tandis que les cétooses donnent des alditols épimères. Ainsi le glucose conduit au sorbitol par hydrogénation catalytique ou action d'hydrures (NaBH₄) alors que le fructose donne un mélange équimolaire de deux épimères en C₂ (D-glucitol (D-sorbitol) et D-mannitol)

Fig. 27.10.

Réduction d'un aldose en polyol.



Oxydation

Plusieurs agents oxydants peuvent être utilisés selon la fonction considérée de l'aldose (I_2/OH^- , Br_2 , HNO_3 dilué) ; les cétones ne sont pas oxydés.

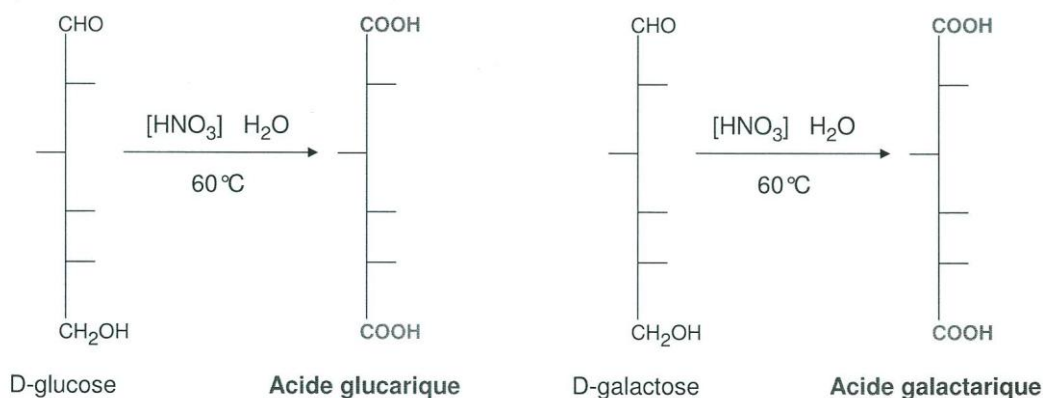
Par l'action de l'enzyme glucose oxydase, la fonction alcool primaire est oxydée en acide carboxylique. Dans ce cas l'acide formé est l'acide **glucuronique**.

Les réactifs comme la liqueur de Fehling, le nitrate d'argent ammoniacal qui sont d'une utilité analytique puisque leur réaction avec des sucres réducteurs se traduit par un changement de coloration. Dans ce cas, c'est la fonction aldéhyde des aldoses qui est oxydée et l'acide formé porte le nom d'**acide aldonique**.

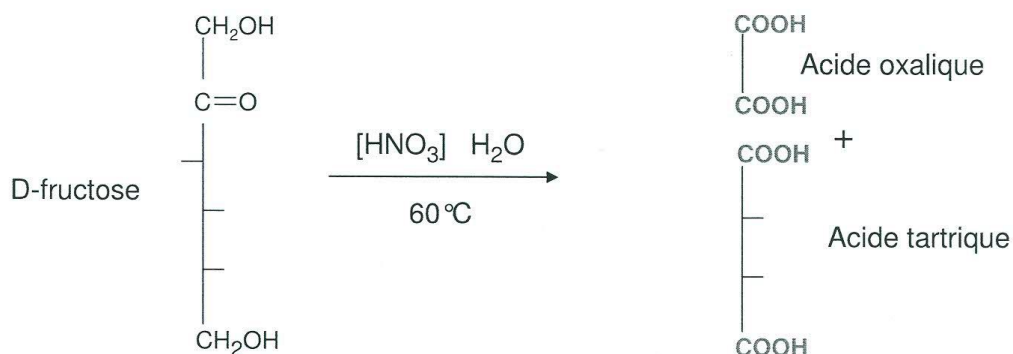
Ainsi avec le nitrate d'argent ammoniacal, il ya formation d'un miroir d'argent » : une pellicule d'argent se forme sur la paroi du tube

Avec la liqueur de Fehling, la solution bleue d'ion cuivrique donne un précipité rouge brique d'oxyde cuivreux.

Néanmoins en présence d'acide nitrique comme oxydant, les deux fonctions alcool primaire et carbonyle de l'aldose sont oxydées et on obtient un diacide (**acide aldarique**).



Dans les mêmes conditions, les cétones subissent la coupure oxydante du squelette carboné.



L'action de l'acide periodique détruit la molécule et chaque carbonyle et chaque carbone alcool secondaire donne une molécule d'acide formique tandis que le carbone d'alcool primaire donne une molécule de formaldéhyde.

Réaction d'addition et de substitution :

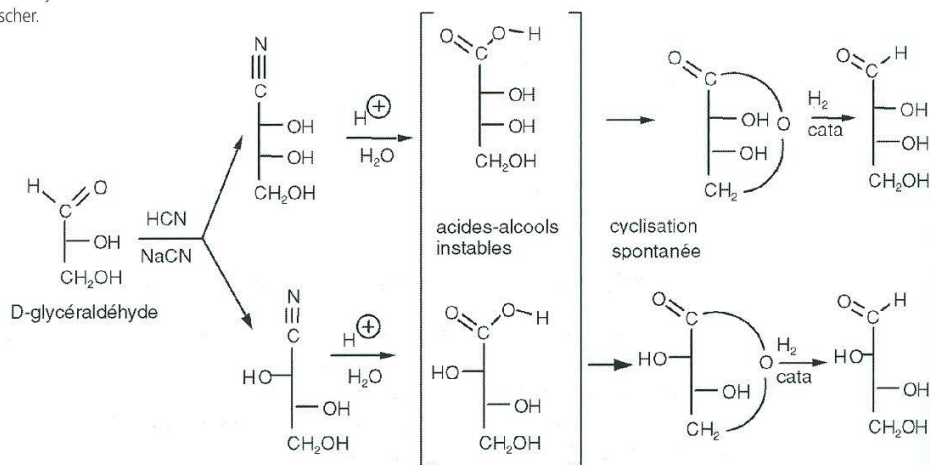
- a. Réaction avec les alcools et les phénols : Formation d'osides

Il se forme un O-glycoside qui n'a pas de pouvoir réducteur ni de mutarotation puisque l'OH anomérique est stabilisé/ fixé. Les produits formés sont des O-hétérosides.

b. Action de l'acide cyanhydrique ou Synthèse de Kiliani-Fischer

Dans la synthèse de Kiliani Fischer, un aldose à nC conduit à un mélange de 2 aldoses diastéréoisomères à (n+1) C.

Fig. 27.17.
Enchaînement réactionnel
de la synthèse de Kiliani-
Fischer.

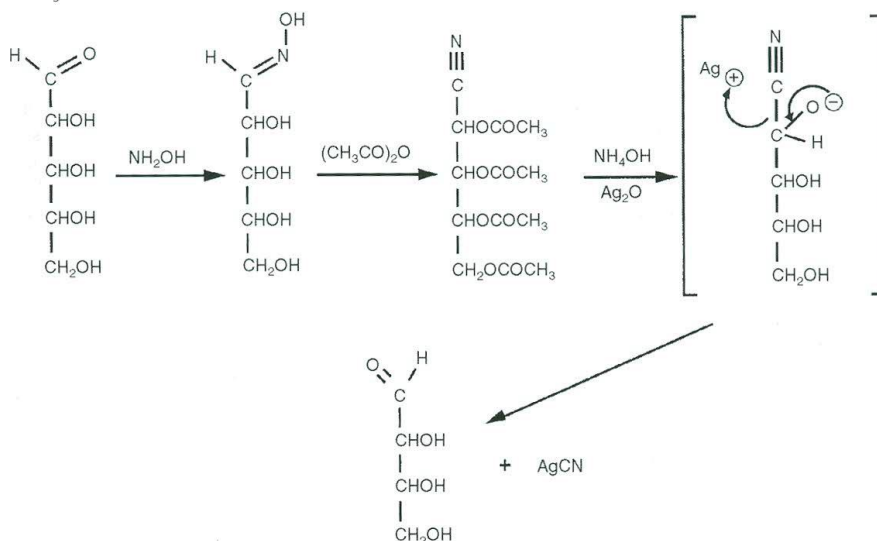


Le nouveau carbone est introduit sous forme d'un groupement CN lors de la formation de 2 cyanhydrines diastéréoisomères. Le groupement nitrile est ensuite converti en acide carboxylique par hydrolyse acide. L'acide polyhydroxylé se cyclise spontanément pour donner formation à une lactone (fonction ester interne), laquelle lactone est ensuite réduite dans des conditions modérées en un mélange de deux oses diastéréoisomères.

c. Action de l'hydroxylamine ou Dégradation de Wohl

C'est un processus inverse de la synthèse de Kiliani-Fischer : un aldose à n C conduit à un aldose à (n-1) C. Comme dans la synthèse de Kiliani, l'intermédiaire clé est une cyanohydrine.

Enchaînement réactionnel
de la dégradation de Wohl.

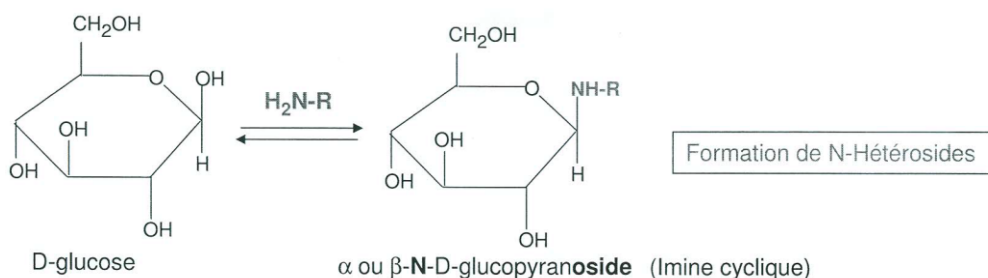


Dans cette conversion la fonction aldéhyde de l'aldose est convertie en oxime, lequel est ensuite traité par l'anhydride acétique pour être directement estérifiée puis déshydratée en nitrile. Ensuite par action d'une base très diluée, les fonctions acétate sont hydrolysées. Enfin, l'oxyde d'Ag décompose la cyanhydrine pour former l'aldose. Dans cette dernière étape, l'oxyde d'Ag se comporte comme une base et surtout forme du cyanure d'Ag qui précipite et favorise le déplacement de l'équilibre vers la formation de l'aldéhyde.

d. Action des amines (substitution) = formation de N-hétérosides

Les aldoses et les cétooses se condensent avec les amines primaires pour former des imines cycliques.

Exemple :



Les imines cycliques formés par les oses tendent vers un équilibre anomérique (mutarotation) des formes α et β .

Les imines cycliques ou glycosylamines N-substituées ou encore N-glycosides tout comme les O-glycosides, entrent dans la composition de nombreuses molécules biologiques dont les plus connues sont les nucléosides et les nucléotides, constitutifs des acides nucléiques.

Les osamines : oses dont une fonction alcool a été substituée par un groupement amine. Les plus importants sont des hexosamines, dérivés du glucose ou du galactose par substitution sur le C2.

Les osamines ont les mêmes propriétés que les oses (propriétés réductrices, formes cycliques,...) et les propriétés des amines (basique : Fixation du proton).

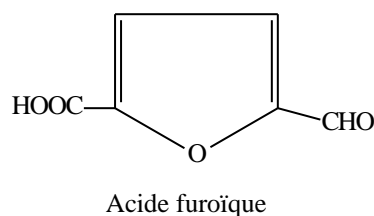
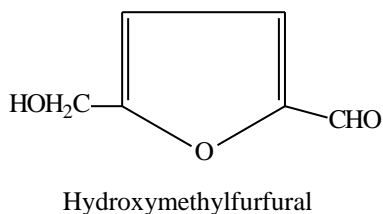
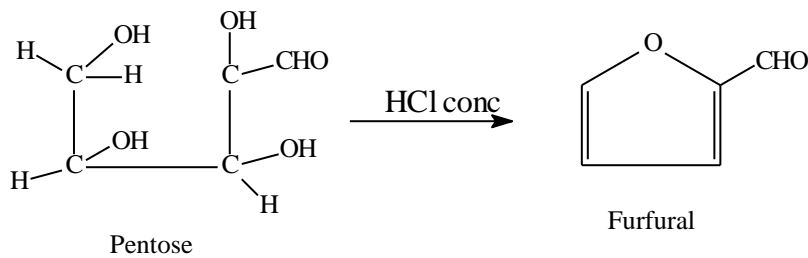
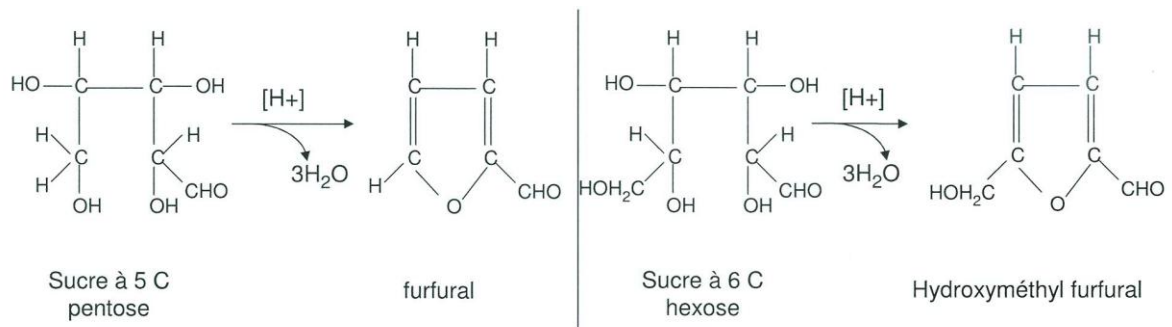
Ils se retrouvent essentiellement :

- Sous forme polymérisée, par exemple dans la chitine (squelette des arthropodes)
- Dans la confection de la muréine (paroi des bactéries)
- Dans les glycoprotéines

Réactions dues à la fonction alcool :

i. Déshydratation en milieu acide

En milieu d'acide concentré et chaud, les oses (à partir de 5 C) sont déshydratés en furfural ou en dérivé du furfural.



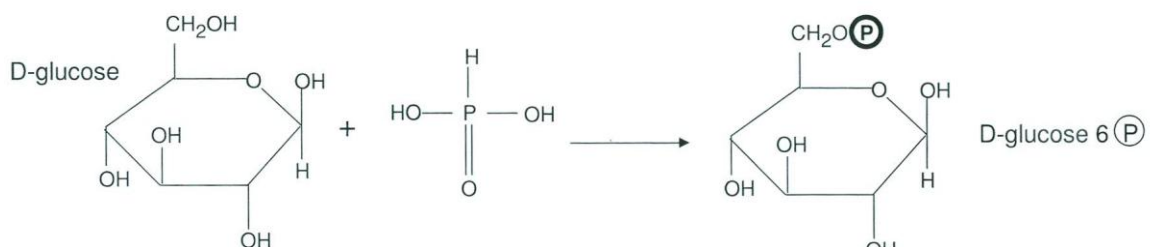
NB les furfurals ainsi que leurs dérivés se condensent avec des phénols pour donner des produits colorés utilisés dans la caractérisation et le dosage colorimétrique.



ii. Formation d'esters :

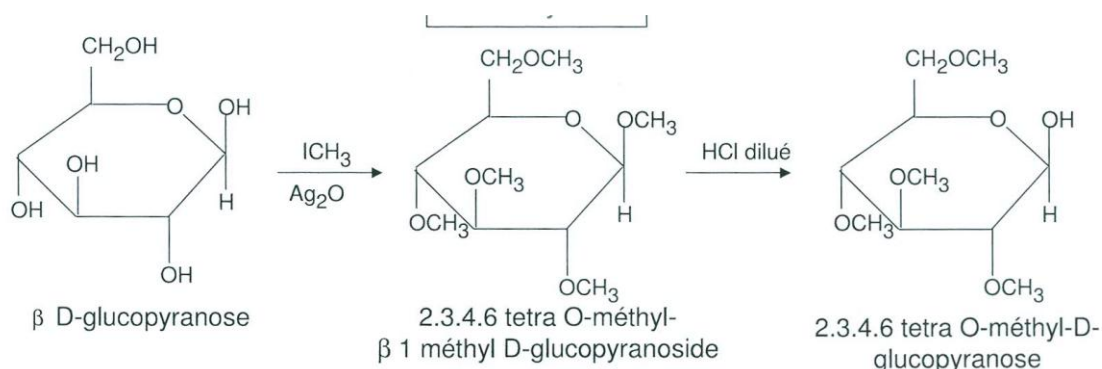
Des esters d'oses existent à l'état naturel.

Des oses mono- et diphosphate sont essentiels dans le métabolisme énergétique.



iii. Formation d'éthers

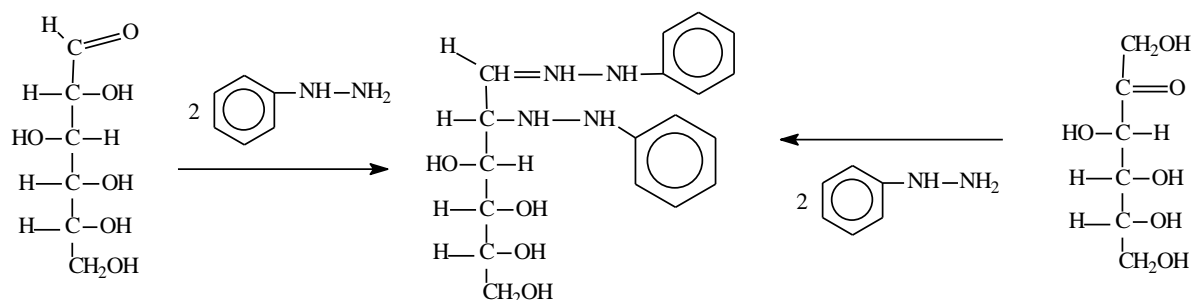
Les plus utilisés sont les éthers méthyliques pour la détermination de la structure cyclique des oses ainsi que l'enchaînement des holosides. Les agents méthylants sont : $\text{CH}_3\text{I}/\text{Ag}_2\text{O}$ ou $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$. Il y a préméthylation.



Réactions liées au groupement hydroxyle et carbonyle voisins.

a. Action de la phénylhydrazine : formation d'osazones

A froid, il se forme le phénylhydrazone, mais à chaud on obtient l'osazone.



b. Isomérisation alcaline : Epimérisation

Schéma papier

C.5. Oses d'intérêt biologique

Les oses naturels et leurs dérivés sont de la série D

Trioses

Les formes les plus importantes des trioses sont des dérivés phosphorylés formés lors du catabolisme du fructose-1,6-diphosphate et ce sont le glycéraldéhyde-3-phosphate et le dihydroxyacétone-phosphate.

Tétroses

Le seul tétrorse d'intérêt biologique est le D-érythrose. Son ester phosphate est l'un des intermédiaires de la photosynthèse et de la dégradation de l'acide phosphogluconique dans la voie des pentoses-phosphates.

Pentoses

Le D-xylose qu'on retrouve dans le bois et dans les polysides des matrices extracellulaires animales.

Le L-arabinose, c'est l'un des rares sucres naturels de la série L. On le retrouve dans toutes les plantes.

Le D-arabinose est précurseur de D-glucose et de D-mannose. Il n'est pas métabolisé par l'homme et donc est éliminé dans les urines.

Le D-ribose et son dérivé D-2-déoxyribose entrent dans la composition des acides nucléiques (ARN et ADN).

Le D-ribulose est un céto-pentose qu'on retrouve à l'état du ribulose-1,5-diphosphate et qui est fondamental dans les réactions de photosynthèse, mais aussi dans le métabolisme animal du glucose.

Hexoses

Ceux importants de la série D sont le glucose, deux de ses épimères le galactose et le mannose ainsi qu'une cétose, le fructose et des dérivés aminés.

Le Glucose est la molécule carburant du monde animal et qui est abondant dans le miel, les fruits. Il se retrouve sous forme polymérisée et constitue les réserves énergétiques amidon chez les végétaux et glycogène chez les animaux.

Le D-galactose se retrouve dans le lactose du lait des mammifères.

Le D-mannose est peu abondant à l'état libre seulement dans l'écorce d'orange. Il entre dans la constitution de polymères comme les mannanes ou les glycoprotéines.

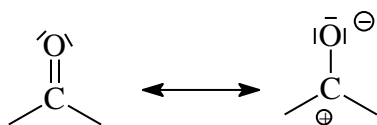
Le D-fructose, c'est l'un des rares sucres cétoniques naturels. Il se retrouve dans les fruits et le miel auquel il confère sa consistance à cause de sa cristallisation difficile. Il entre dans la constitution du saccharose.

III. 7. LES ACIDES CARBOXYLIQUES ET LEURS DERIVES - REACTIONS DE SUBSTITUTION NUCLEOPHILE AU GROUPE CARBONYL

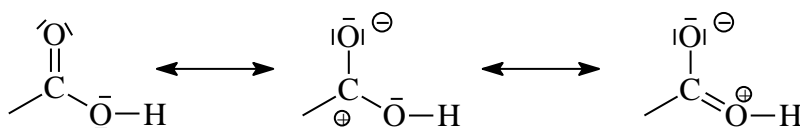
III. 7 1. Propriétés des groupes fonctionnels des acides carboxyliques et de leurs dérivés

i. Le groupe fonctionnel

Les acides carboxyliques sont des composés organiques qui contiennent un groupe carboxyl, groupe fonctionnel dans lequel le groupe hydroxyl -OH est directement lié au C porteur du groupe carbonyle -CO-. L'interaction entre ces deux groupes fonctionnels affecte leurs propriétés. Par exemple le groupe carbonyle des acides n'est pas aussi électrophile que celui des aldéhydes et des cétones. Une comparaison des structures résonantes possibles pour le carbonyle et pour le groupe carboxyl illustre cette différence.



Structures résonantes pour le groupe carbonyle



Structures résonantes pour le groupe carboxyl

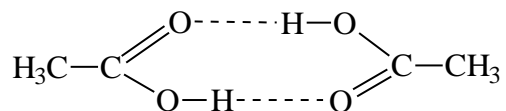
Pour cette raison, beaucoup de réactifs qui réagissent facilement avec le groupe carbonyle des aldéhydes ou des cétones réagissent plus lentement ou seulement en présence d'un catalyseur très puissant lors de l'attaque du groupe carbonyle de l'acide carboxylique ou d'un dérivé d'acide.

De même le groupe hydroxyl est différent du groupe -OH des alcools. En effet, le dépouillement de ses électrons par le groupe carbonyle accroît le caractère positif de l'hydrogène et stabilise l'anion carboxylate. Si bien que l'hydrogène de l'hydroxyl d'un acide carboxylique est beaucoup plus facilement détaché comme un proton par rapport à l'atome d'hydrogène du groupe hydroxyl d'un alcool.

ii. Propriétés physiques des acides et des dérivés d'acides de petit poids moléculaires

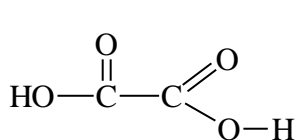
Les acides carboxyliques de faible poids moléculaires ont des points d'ébullition qui sont relativement élevés, et ils sont très solubles dans l'eau. La détermination des poids moléculaires indique que les acides carboxyliques existent sous forme de dimères même à

l'état vapeur *c. à. d.* que les acides jouent, à la fois, le rôle de donneur et d'accepteur dans la liaison hydrogène.

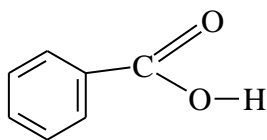


Les acides carboxyliques, à moins de 10 atomes de C dans la chaîne et n'ayant pas d'autres groupes fonctionnels sont liquides à température ordinaire.

Les acides mono- et di-carboxyliques de faible poids moléculaire sont solubles dans l'eau. L'acide acétique a un point de fusion particulièrement élevé, 16.7°C, pour un composé d'un tel petit M_m (poids moléculaire). C'est pour cela que, dans un son état pure, il est connu sous le nom d'acide acétique glacial, parce qu'il congèle facilement s'il est placé dans un bain de glace. L'acide oxalique et d'autres acides carboxyliques plus larges comme les acides carboxyliques aromatiques sont tous solides à température ordinaire.



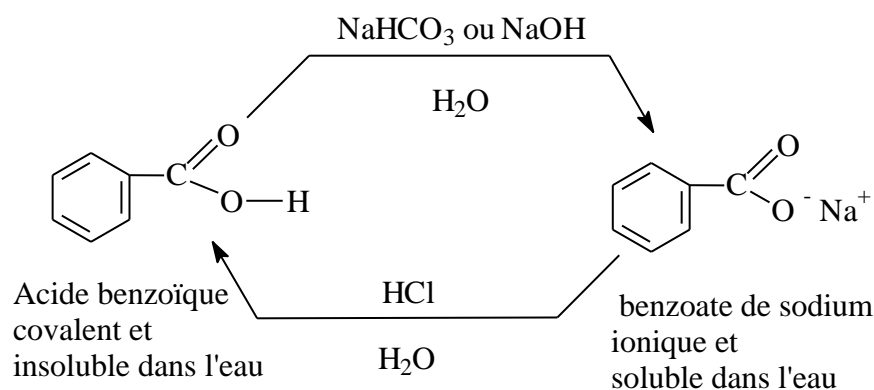
Acide oxalique
T_f : 187 °C



Acide benzoïque
T_f : 122 °C

N.B: Les acides carboxyliques moins solubles dans l'eau comme l'acide benzoïque sont rendus plus soluble en les convertissant dans de sels solubles par action d'une base aqueuse. La protonation de l'anion carboxylate par un acide fort régénère l'acide insoluble. Ces propriétés sont utiles dans la séparation de ces acides carboxyliques des mélanges réactionnels contenant de composés neutres et basiques.

Exemple:



L'importance de la liaison H dans les propriétés physiques et la solubilité dans l'eau des acides carboxyliques est illustrée ici par la comparaison de l'acide acétique avec deux de ses dérivés, ester et amide.

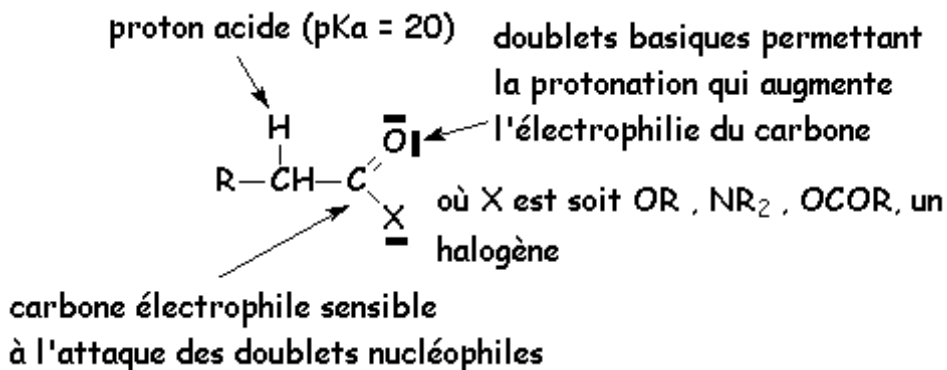
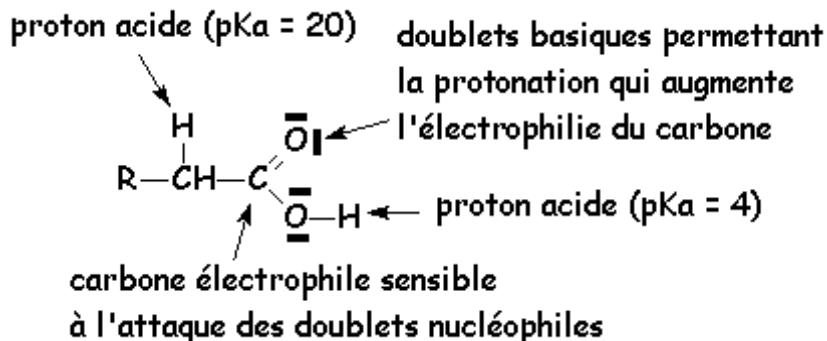
Structure	Nom	Point d'ébullition en °C /Point de fusion	Solubilité g/100g d'eau
$\text{H}_3\text{C}-\text{C}\begin{matrix} \text{O} \\ // \\ \text{O}-\text{H} \end{matrix}$	Acide acétique	118	∞
$\text{H}_3\text{C}-\text{C}\begin{matrix} \text{O} \\ // \\ \text{OCH}_2\text{CH}_3 \end{matrix}$	Acétate d'éthyl	77	8.6
$\text{H}_3\text{C}-\text{C}\begin{matrix} \text{O} \\ // \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$	Acétamide	82	97.5

Dans l'ester, il y a peu de liaisons H, vu que l'ester ne peut servir que d'accepteur de liaison H. D'où sa faible solubilité dans l'eau et son faible point d'ébullition.

Dans l'amide qui est soluble par contre, avec une très grande solubilité, les H de l'azote sont fortement impliqués dans la liaison H, un fait important dans la structure des protéines qui sont des polyamides.

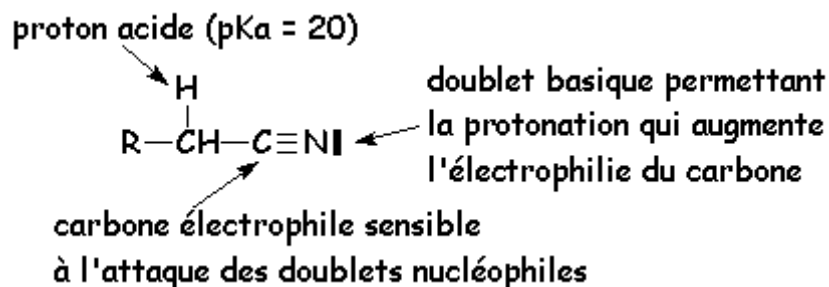
III.7. 2. Réactivité d'acides et de leurs dérivés

Sur les schémas suivants, on voit les principaux sites réactionnels des acides et de leurs dérivés :



Si $\text{X} = \text{OR}$, c'est un ester, $\text{X} = \text{NH}_m\text{R}_n$, c'est une amide, $\text{X} = \text{halogène}$, c'est un halogénure d'acide, $\text{X} = \text{OCOR}$, c'est un anhydride d'acide.

Cas des nitriles :



Tous les dérivés d'acide sont hydrolysés en acide

Tous sont sensibles aux attaques nucléophiles

Les O des carbonyles et le N du nitrile peuvent être facilement protonés

Tous le H en α du carbonyle sont faiblement acides

III.7.3. Préparation d'acides carboxyliques

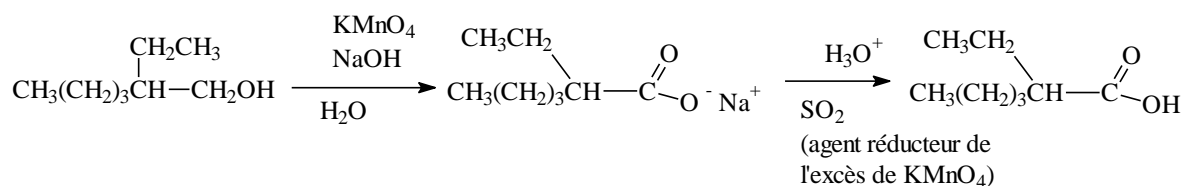
1. Par réactions d'oxydation.

A partir d'alcools et d'aldéhydes

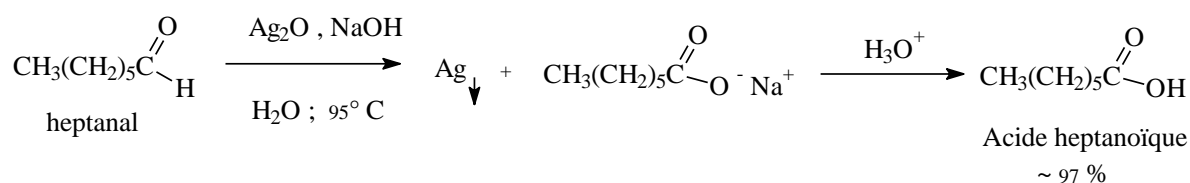
(a) Oxydation d'alcools:

Dans la préparation d'acides carboxyliques à partir d'alcools, on préfère l'oxydation catalysée par une base utilisant le permanganate, suivie d'une acidification; plutôt que celle avec l'acide chromique (vue plus haut) qui donne souvent des esters résultant de la réaction entre l'alcool de départ et l'acide carboxylique formé.

Exemple:



(b) Oxydation d'aldéhydes par l'oxyde d'argent en milieu basique

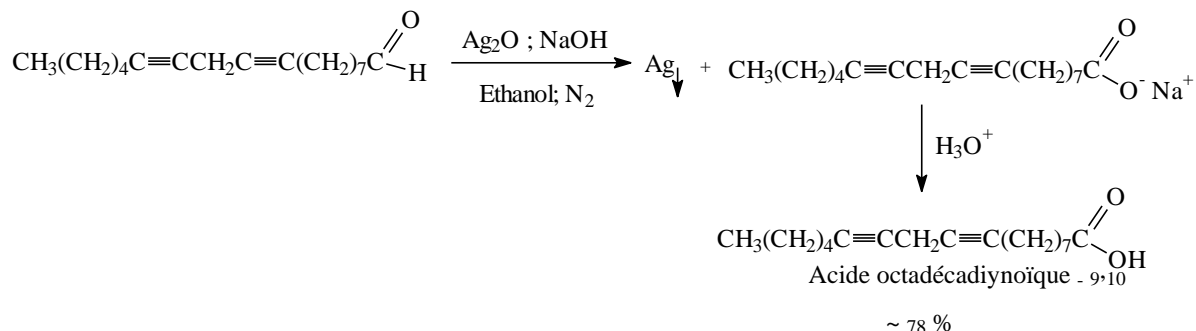


Cette réaction est utilisée dans la détection, l'identification de la présence d'un aldéhyde dans un mélange de composés.

En effet, si cette réaction est réalisée dans un tube propre, un dépôt du métal Argent sur les parois forme un miroir caractéristique et indicateur. Ce réactif utilisé est connu sous le nom de **réactif de Tollens**.

Ce réactif est important pour l'oxydation d'un aldéhyde portant d'autres groupements fonctionnels sensibles aux oxydants forts comme le KMnO_4 .

Exemple:



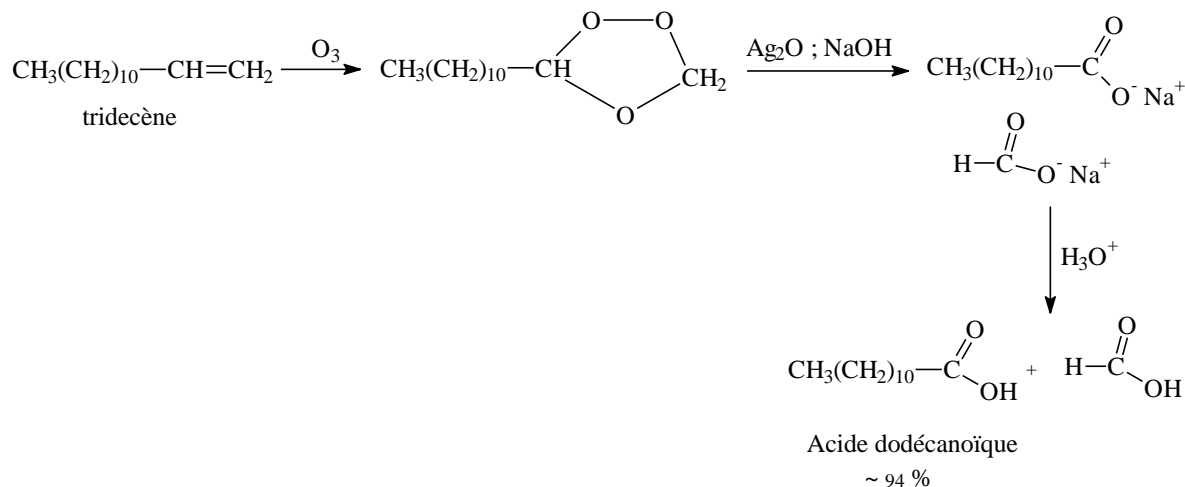
La réaction se fait dans une atmosphère d'azote pour protéger les triples liaisons (qui sont sensibles à l'oxydation même avec l' O_2 de l'air).

Ce réactif de Tollens est hautement sélectif.

A partir d'alcènes:

D'abord par ozonolyse de la double liaison suivie de l'oxydation de l'ozonide par le réactif de Tollens donnant lieu à la formation d'acide carboxylique contenant moins d'atome de carbone que l'alcène de départ.

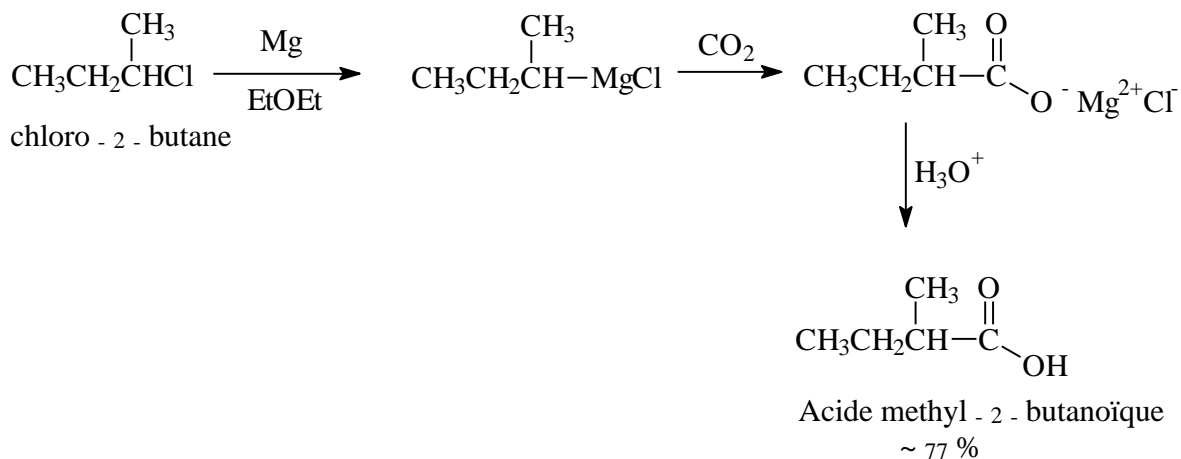
Exemple:



2. Réactions de carbonation des organométalliques

Elongation de la chaîne carbonée d'un atome de C par rapport à l'halogénure d'alkyl utilisé. La réaction donne un sel d'acide carboxylique qui est par la suite traité avec un acide minéral très fort pour récupérer l'acide carboxylique.

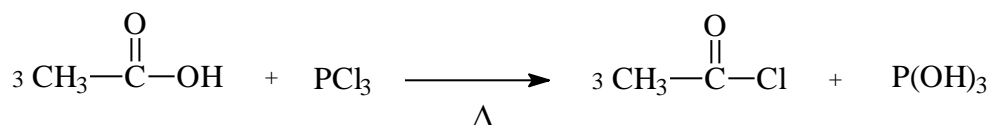
Exemple:



III.7. 4. Préparation de dérivés d'acides carboxyliques

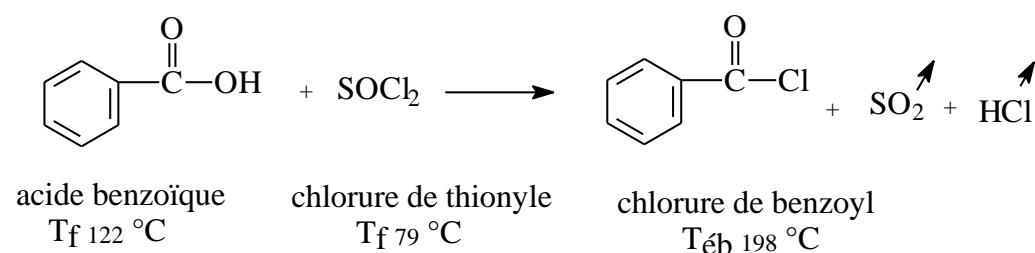
A. Préparation de chlorures d'acides

1. Réaction avec les halogénures de Phosphore



2. Réaction avec le chlorure de thionyle (SOCl_2), SOCl_2 est un réactif important pour la préparation d'halogénures d'acyl à cause de son point d'ébullition bas. De plus, les autres produits de réactions SO_2 et HCl peuvent être facilement éliminés du mélange réactionnel puisqu'ils sont gazeux.

Exemple:



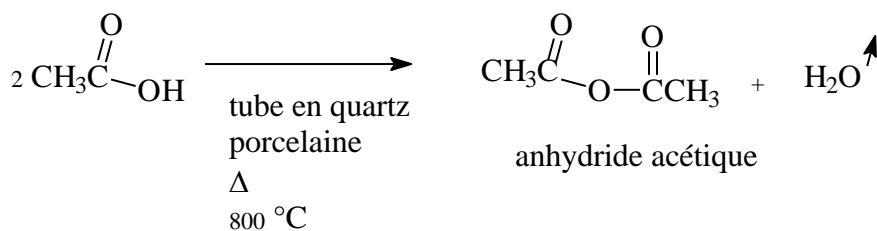
Les chlorures d'acides sont attaqués par l'eau ou autre nucléophile, d'où la nécessité de les préparer juste avant leur utilisation dans les réactions avec les alcools ou les amines.

B. Préparation d'anhydrides d'acides

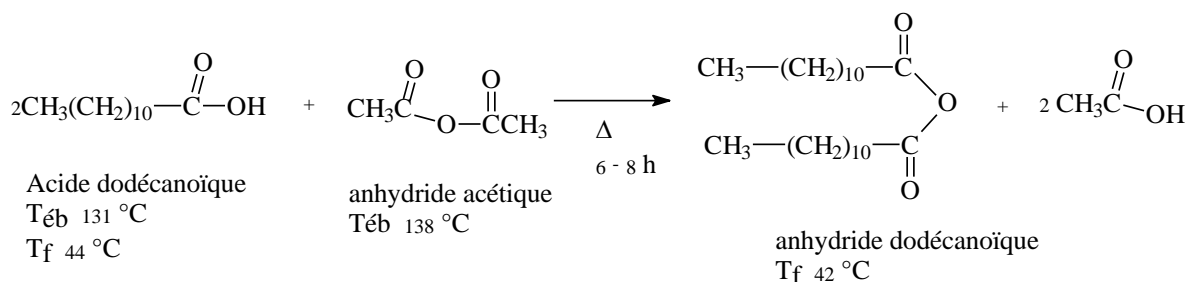
i. Condensation des deux moles d'acides par élimination d'une mole d'eau.

La plupart d'entre eux, spécialement les anhydrides cycliques proviennent d'acides dicarboxyliques et se préparent par chauffage de l'acide et l'élimination de l'eau formée.

Exemple:

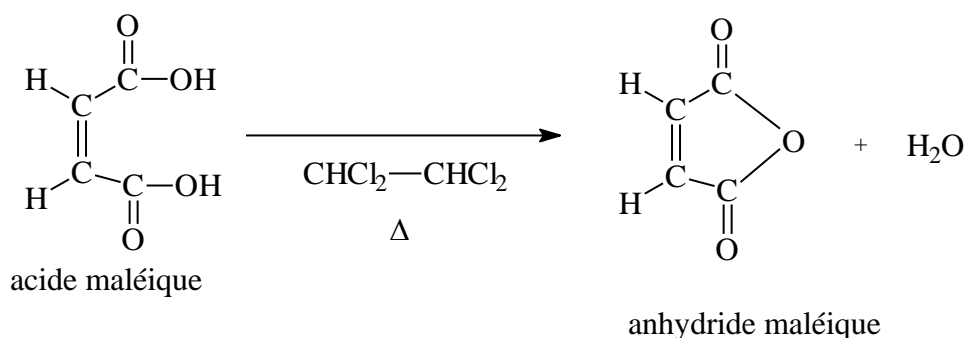


L'anhydride acétique est utilisé comme un agent déshydratant. D'autres anhydrides d'acide peuvent donc être préparés en chauffant l'acide voulu avec l'anhydride acétique tout en éliminant par distillation l'acide acétique lors de sa formation.



Les anhydrides cycliques à 5 ou 6 membres se forment très facilement

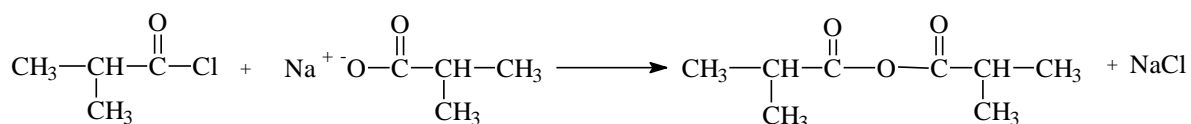
Exemple:



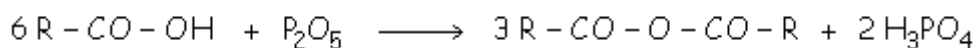
Dans toutes ces méthodes, une voie d'élimination d'eau formée doit être utilisée afin d'éviter l'hydrolyse de l'anhydride formé.

ii. Réaction de substitution nucléophile sur un chlorure d'acide à l'aide d'un sel du même acide.

Exemple:



iii. Traités par P₂O₅, les acides carboxyliques sont déshydratés en anhydrides:



N.B. Tous les dérivés d'acides carboxyliques subissent l'hydrolyse pour former l'acide carboxylique correspondant.

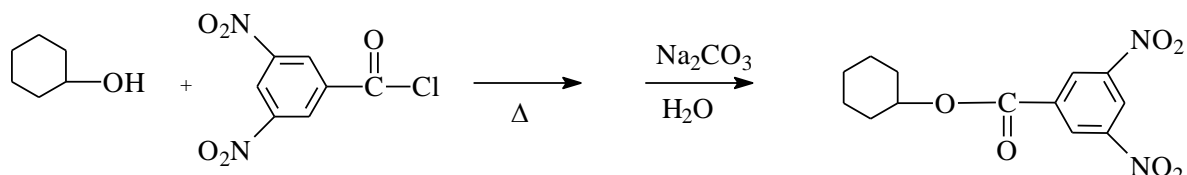
La réaction d'hydrolyse d'un ester en milieu basique est appelée réaction de saponification parce que cette réaction est utilisée dans la fabrication des savons.

C. Préparation des esters d'acides carboxyliques

C.1. Par réactions d'acides ou ses dérivés avec les alcools

Des réactions de substitution nucléophile des chlorures d'acide et d'anhydrides d'acide avec les alcools donnent des esters.

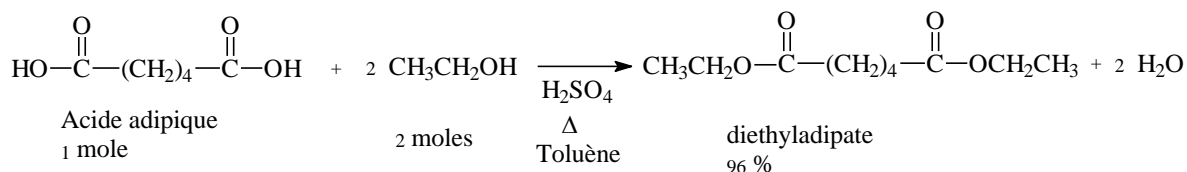
Exemple:



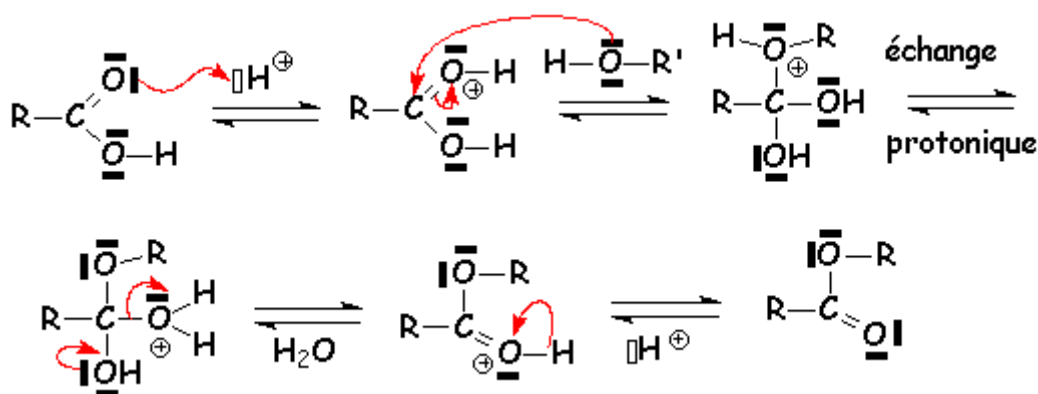
C.2. Par estérification

Par une réaction d'acides avec les alcools en milieu d'acide fort comme HCl sec, H₂SO₄ concentré ou l'acide *p*-toluène sulfonique pour donner des esters. C'est une réaction d'équilibre, mais l'équilibre peut être déplacé vers la droite *c. à d.* vers la complétion de la réaction en éliminant un des produits de la réaction (l'eau ou l'ester formé) ou en augmentant la concentration d'un des réactifs.

Exemple:



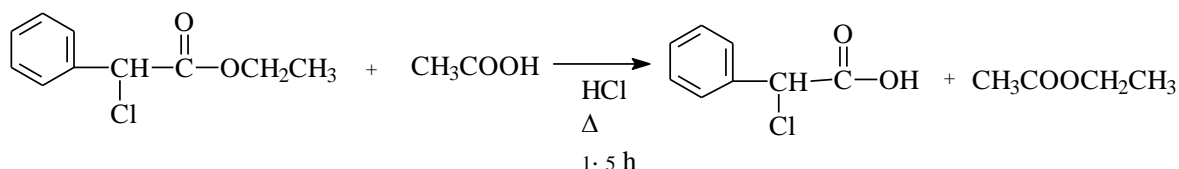
Le mécanisme est un mécanisme d'addition – élimination appelé S_NAc2 :



C.3. La transestérification

La transestérification est la conversion d'un ester en un autre ester en le chauffant avec un excès d'un alcool ou un acide carboxylique en milieu acide ou basique servant de catalyseur. Cette réaction est utilisée lorsqu'on prévoit que la réaction d'hydrolyse ne marcherait pas.

Exemple: cas de la formation de l'acide chloro-2-phenyl-2 acétique.

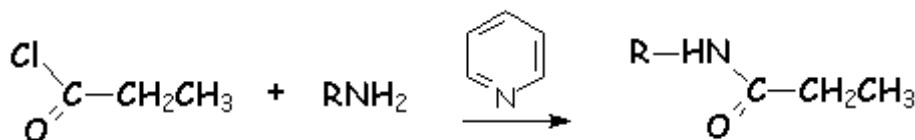


D. Préparation d'amides - Réactions des dérivés d'acides carboxyliques avec l'ammoniac ou les amines comme nucléophiles

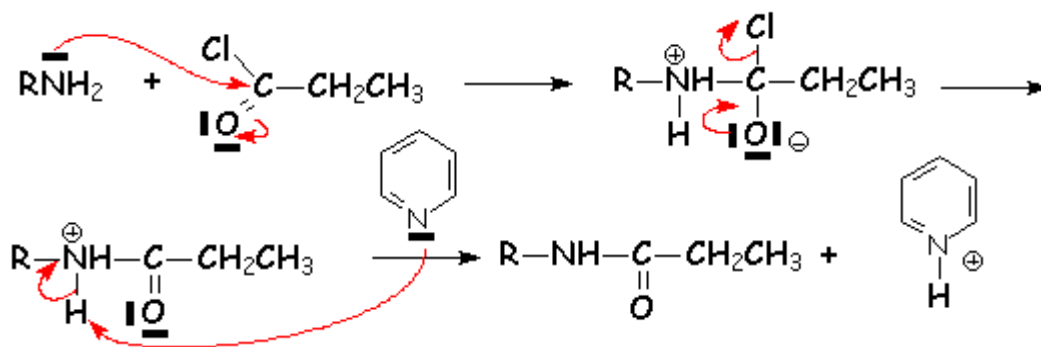
i. Les chlorures et anhydrides d'acides réagissent avec l'ammoniac et les amines pour former les amides.

La plupart des amides sont solides, donc des dérivés intéressants pour la caractérisation des amines.

Généralement, au laboratoire, on forme les amides à partir de chlorure d'acyle. La réaction doit se faire en milieu basique (soit de la soude diluée, soit une amine tertiaire comme la pyridine ou la triéthylamine) :

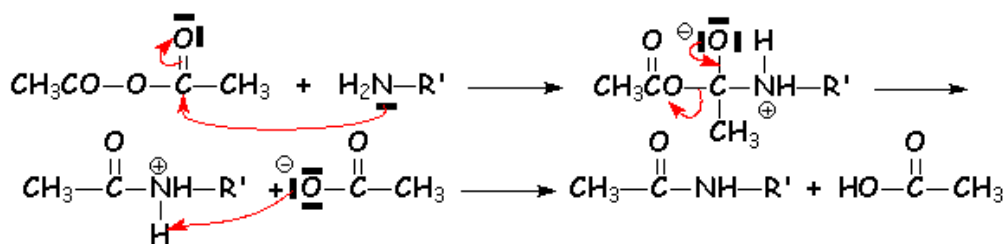


Comme toujours en catalyse basique, c'est le nucléophile (ici l'amine) qui attaque le carbonyle :



À partir des anhydrides

Comme d'habitude, les anhydrides réagissent avec les nucléophiles sans qu'il y ait besoin de base :



		tion.	basique	basique		basique
Ester	+ alcool (+H ⁺)	Transestérification	+ ROH en milieu basique (NEt ₃)	+ ROH	+ ROH (1 mole + HCl sec)	ROH (+ H ⁺)
Dérivé halogéné	+ SOCl ₂					
Anhydride	+ P ₂ O ₅		+ ion carboxylate (SN _{AC2})			
Nitrile						+ SOCl ₂
Amide	+ NH ₃ ou NH ₂ R ou NHR ₂ (chauffage)	+ NH ₃ ou NH ₂ R ou NHR ₂ (H ⁺)	+ NH ₃ ou NH ₂ R ou NHR ₂ (+ base NEt ₃)	+ NH ₃ ou NH ₂ R ou NHR ₂	H ₃ O ⁺	

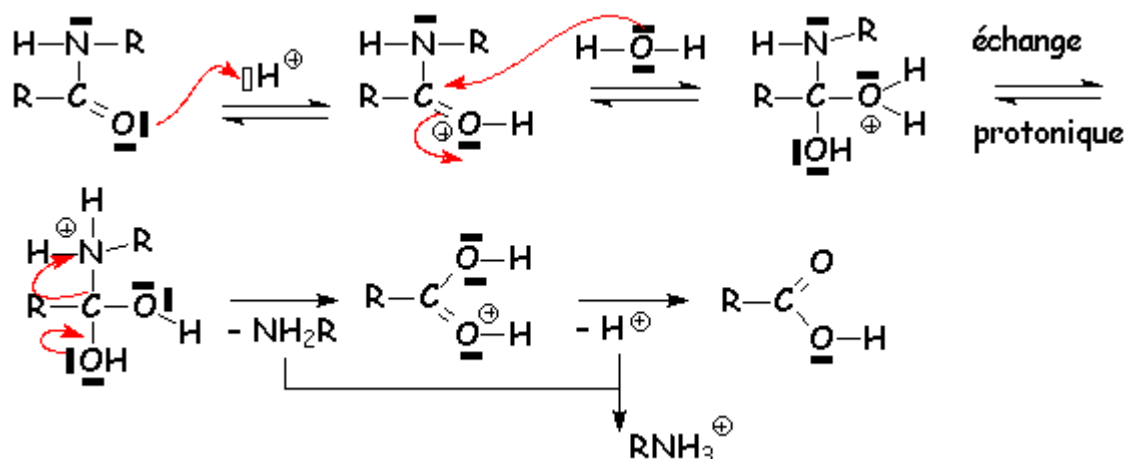
III.6. 5. 1. Hydrolyse en acide carboxylique.

a. Catalyse acide

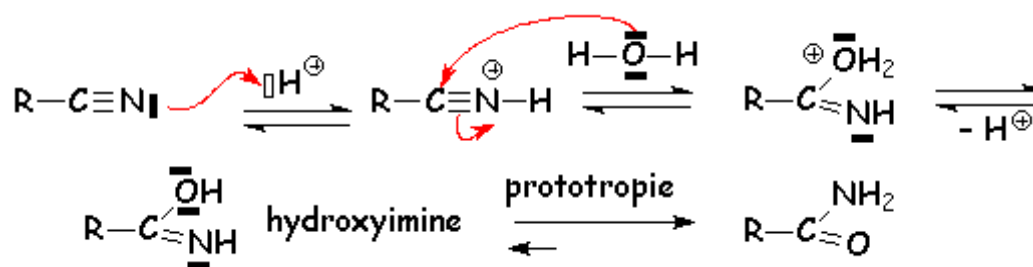
La réaction d'hydrolyse est la réaction inverse de la [réaction d'estérification](#). Il suffit de chauffer l'ester avec un grand excès d'eau en milieu H₂SO₄ pour récupérer l'acide et l'alcool.

Mais cette réaction n'est jamais totale, c'est pourquoi, on préférera [l'hydrolyse en milieu basique](#)

L'hydrolyse des amides se fait de manière semblable, mais elle est totale :



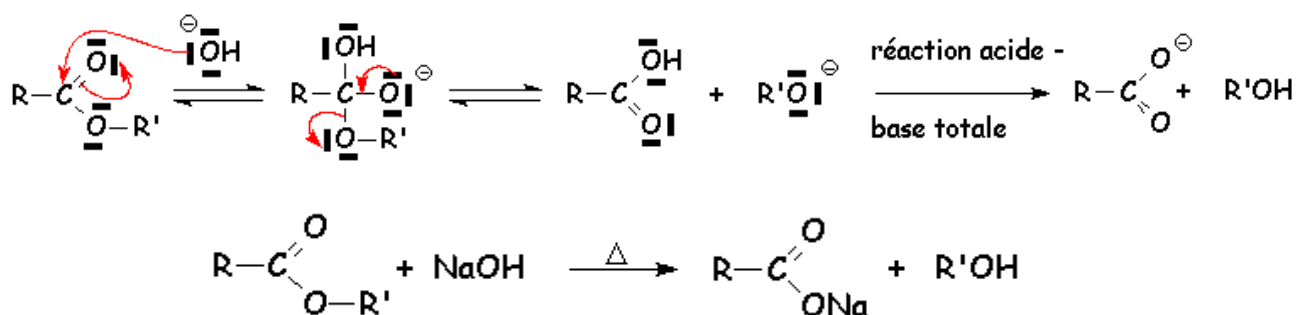
Les nitriles sont également hydrolysés totalement :



L'amide formé est hydrolysée comme indiqué [plus haut](#)

b. Catalyse basique – Saponification.

Cette réaction chimique est une des plus anciennement utilisée, puisqu'elle permet la synthèse des savons. L'ester est transformé à chaud de manière irréversible en carboxylate de sodium ou de potassium (le savon) et en alcool :



Le mécanisme est toujours une addition élimination :

C'est une réaction fort utilisée en synthèse, comme nous le verrons plus loin, d'autant que le passage en milieu acide permet de récupérer l'acide carboxylique.

Les esters utilisés pour former les savons sont les esters d'acides saturés et de glycérol, dont les principaux sont le tributanoate de glycérol (la butyrine, composant essentiel du beurre, le trihexadécanoate de glycérol (palmitine) et le trioctadécanoate de glycérol (stéarine), composants essentiels de l'huile d'arachide.

L'huile d'olive contient des esters d'acides insaturés : oléine, linoléine, l'huile de lin la linoléine.

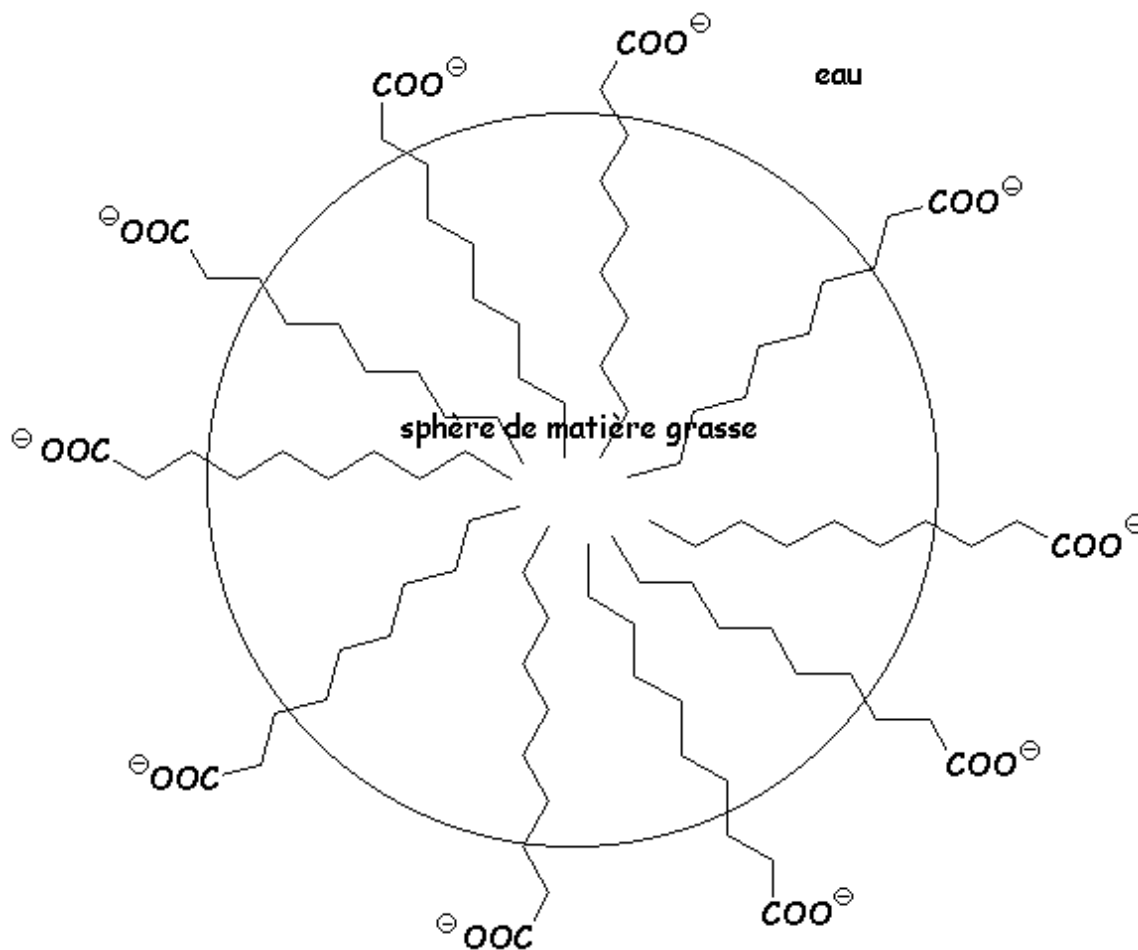
Voici les structures de tous les acides correspondants, les esters glycériques étant tous de la forme: $\text{RCOO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OCOR})-\text{CH}_2-\text{OCOR}$

Nombre de C	Structure	Nom usuel	Nomenclature	pK _a
1	HCOOH	formique	méthanoïque	3,77
2	CH ₃ COOH	acétique	éthanoïque	4,76
3	C ₂ H ₅ COOH	propionique	propanoïque	4,88
4	C ₃ H ₇ COOH	butyrique	butanoïque	4,82
5	C ₄ H ₉ COOH	valérique	pentanoïque	4,81
6	C ₅ H ₁₁ COOH	caproïque	hexanoïque	4,85

7	$C_6H_{13}COOH$	éthanique	heptanoïque	4,85
8	$C_7H_{15}COOH$	caprylique	octanoïque	4,85
9	$C_8H_{17}COOH$	pélagonique	nonanoïque	-
10	$C_9H_{19}COOH$	caprique	décanoïque	-
12	$C_{11}H_{23}COOH$	laurique	dodécanoïque	-
14	$C_{13}H_{27}COOH$	myristique	tétradécanoïque	-
16	$C_{15}H_{31}COOH$	palmitique	hexadécanoïque	-
18	$C_{17}H_{35}COOH$	stéarique	octadécanoïque	-
22	$C_{21}H_{43}COOH$	béhénique	doeicosanoïque	-
Acides insaturés :				
$C_8H_{17} - CH=CH - (CH_2)_7 - COOH$			oléique	octadéc-9-énoïque
$C_{18}H_{33} - CH=CH - CH_2 - CH=CH - (CH_2)_7 - COOH$			linoléique	octadéca-9,12-dienoïque
$C_{18}H_{33} - CH=CH - CH_2 - CH=CH - CH_2 - CH=CH - (CH_2)_7 - COOH$			linoléinique	octadéca-9,12,15-trienoïque

Les savons (carboxylates de sodium ou de potassium), présentent une extrémité hydrophile (la fonction carboxylate, par création de liaison H), et une extrémité lipophile (la chaîne carbonée linéaire).

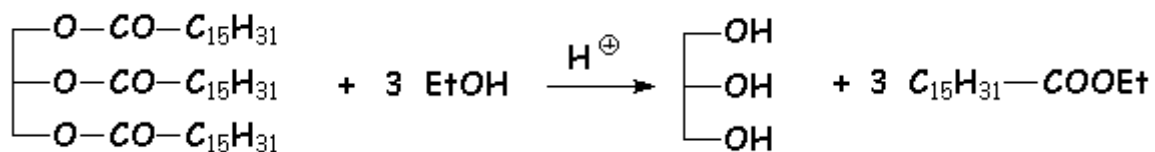
Les matières grasses qui sont hydrophobes forment des sphères insolubles dans l'eau à cause des phénomènes de tension superficielle. Il n'y a aucune liaison entre le corps gras et l'eau. Le savon, grâce à ses deux pôles, va créer un lien entre l'eau et le lipide, pour donner une émulsion permettant d'entraîner le corps gras :



III. 6.5.2. Obtention des esters à partir des dérivés d'acide

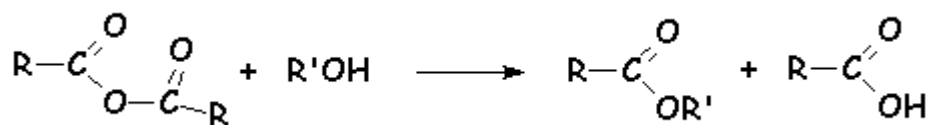
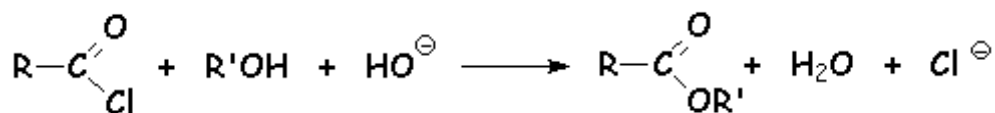
a. Transestérification

Les esters peuvent être transformés en d'autres esters, par chauffage avec un excès d'alcool différent en milieu acide. Cette réaction permet par exemple de transformer les esters glycériques en esters éthyliques :

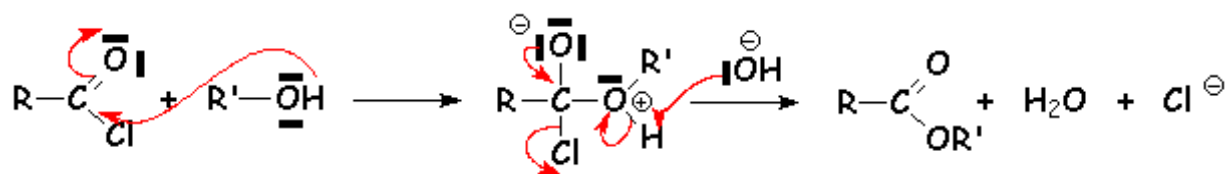


b. À partir des chlorures et anhydrides d'acide.

Toute synthèse de dérivé d'acide à partir de chlorure d'acide nécessite la présence d'une base car l'ion Cl^- formé au cours de la réaction est une base trop faible pour arracher les protons. Par contre l'ion carboxylate suffit pour cette opération, c'est pourquoi les anhydrides se suffisent à eux-même :

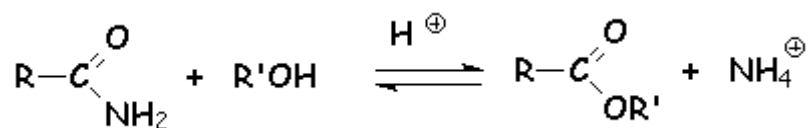


Le mécanisme est toujours de même nature :



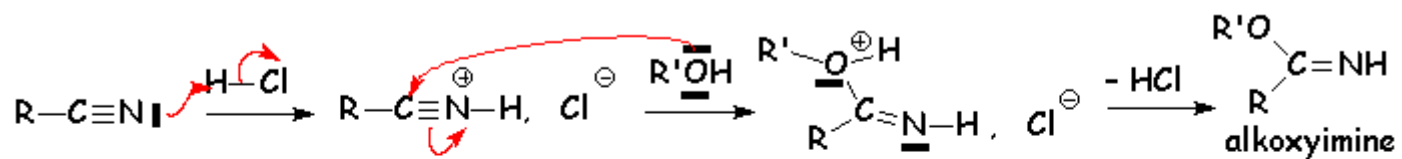
c. À partir des amides

Cette réaction se fait en milieu acide et en présence d'un excès d'alcool. Elle est semblable à la réaction d'estérification à partir des acides :

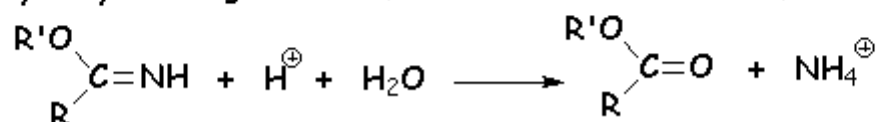


d. À partir des nitriles

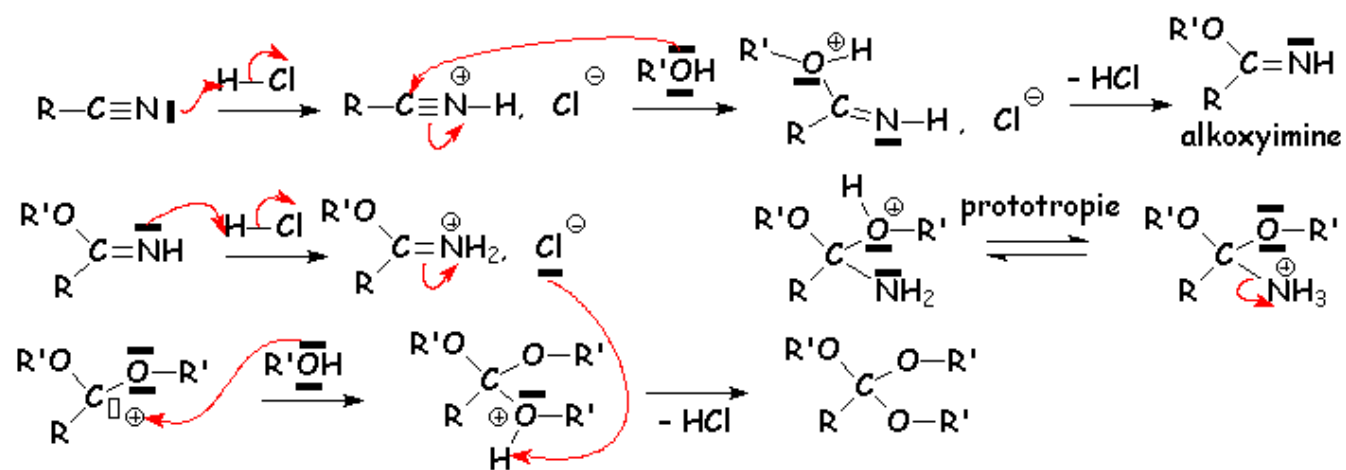
Une mole d'alcool réagit avec une mole de nitrile en présence de gaz chlorhydrique sec pour donner un ester. Par contre, trois moles d'alcool donneront, toujours avec une mole de nitrile dans les mêmes conditions, un orthoester $\text{RC}(\text{OR}')_3$:



puis l'hydrolyse ménagée à froid, en milieu faiblement acide, libère l'ester :



Mais en présence d'un excès d'alcool :



III. 8. Les amines

III.8.1. Structure et Nomenclature

Ce sont des dérivés de l'ammoniac; dans lesquels un (primaire) deux (secondaire) ou trois (tertiaire) des hydrogènes ont été remplacés par un ou des groupes alkyle ou aryle.

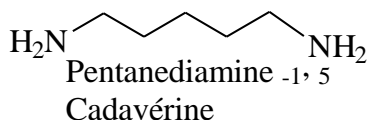
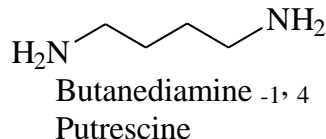
Pour les nommer on ajoute le suffixe amine à l'alcane correspondant; la position du groupement amine est indiquée par le numéro du C qui le porte.

Pour les amines secondaire et tertiaire; le substituant alkyle le plus important de l'azote est choisi pour donner le nom à l'amine et les autres sont considérés comme substituant et sont indiqués après la lettre majuscule N- (Secondaire) ou N, N- (tertiaire).

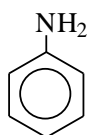


Les substances comprenant deux fonctions amines sont des diamines

Exemple: le butane diamine-1,4 et le pentanediamine-1,5 sont ces substances responsables de l'odeur dégagée par un poisson mort et par sa chair pourrie. On les appelle couramment putrescine et cadavérine.



Les amines aromatiques, ou anilines sont appelés des benzènamines dont le plus simple est l'aniline.



Aniline

La fonction amine recouvre un ensemble très étendu de composés. On distingue plusieurs séries: cfr tiré d'Internet (G Dupris).

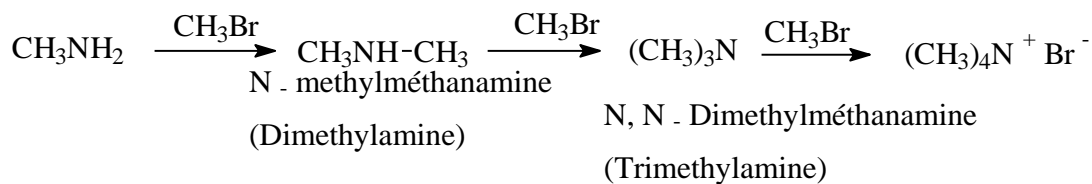
III.8.2. Synthèse d'amines

III.8.2.1. Préparation d'amines par alkylation

Cette méthode repose sur le fait que l'azote est un nucléophile dans de nombreux composés:
Alkylation d'autres amines

Les amines peuvent provenir de l'alkylation d'autres amines

Exemple :

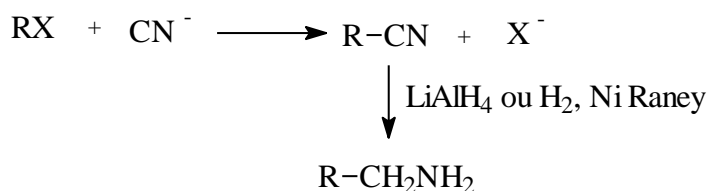


Cette méthode aboutit à la formation d'un mélange de produits ce qui est un inconvénient majeure qui limite l'utilité de l'alkylation directe en synthèse organique.

Alkylation indirecte:

Les méthodes d'alkylation indirecte constituent des voies d'accès efficaces aux amines.

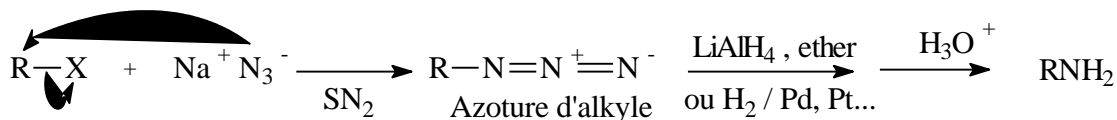
Formation et réduction d'un nitrile



N.B: Cette méthode permet d'ajoute d'un atome de Carbone

Formation d'azoture et réduction

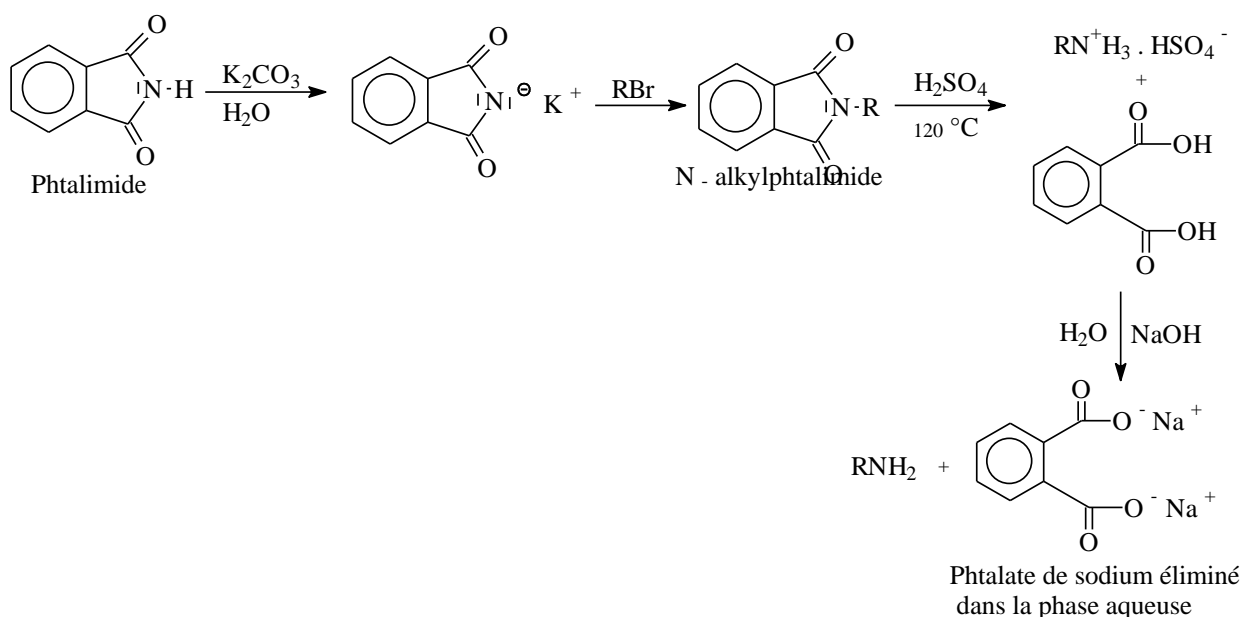
Cette méthode permet d'introduire dans un halogénure d'alkyls un groupement amine sans C de plus. Le nucléophile azoté à utiliser et qui ne réagit qu'une seule fois est l'ion azoture N³⁻



L'ion azoture N³⁻ est un bon nucléophile utilisé pour créer des liaisons C-N dans des réactions S_N2. La réduction de l'azoture formé donne des amines primaires.

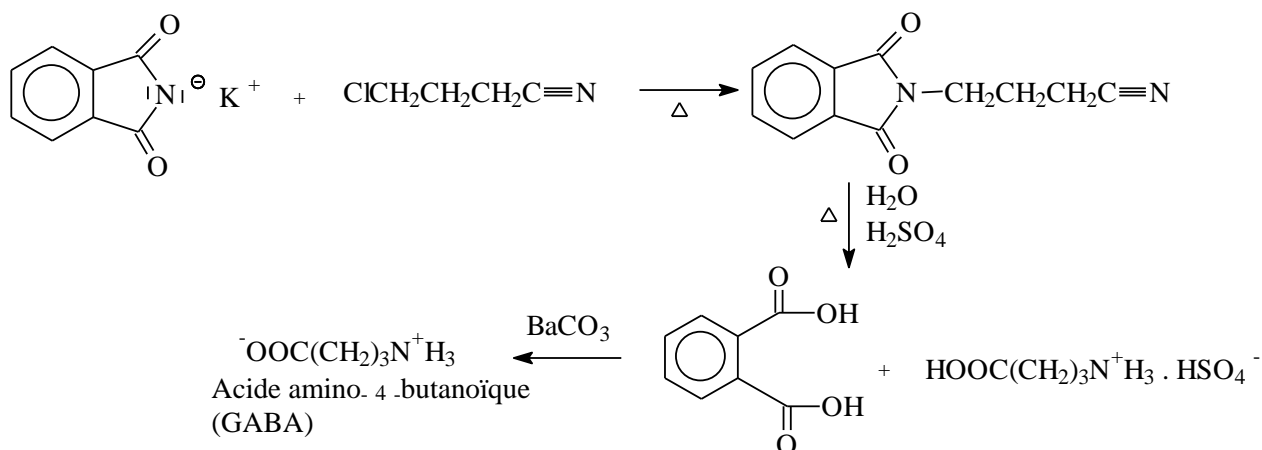
Formation d'amines primaires sans passage par la réduction: Synthèse de Gabriel

Cette méthode utilise l'anion phthalimide, disponible dans le commerce. Etant donné que dans cet anion l'azote est lié à deux groupements carbonyles, l'acidité de NH (P_{ka} 8.3) est plus élevée que celle d'un amide normale (p_{ka} 22) raison pour laquelle le phthalimide se déprotonne facilement par une base modérée comme l'ion carbonate pour fournir l'anion qui peut subir une monoalkylation avec de bons rendements et par hydrolyse acide, l'amine est libéré sous forme de sel d'ammonium, qui, traité avec une base donne l'amine libre.



La synthèse de Gabriel est la plus utilisée dans la préparation d'amines contenant d'autres groupes fonctionnels.

Par exemple, l'acide amino-4-butanoïque qui fonctionne comme un agent de transmission de l'influx nerveux, connu aussi sous le nom commun de GABA (gamma-amino-butyric acid), est synthétisé par l'alkylation du phtalimide de potassium avec le chloro-4-butanenitrile.

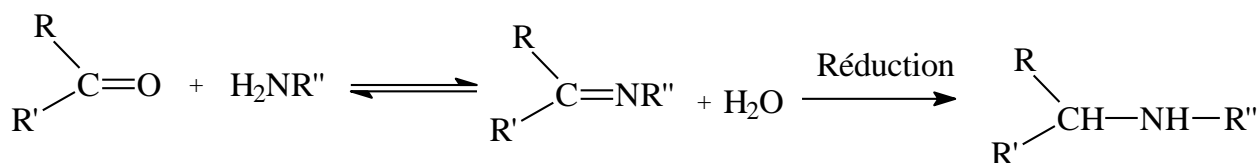


Dans cette synthèse, le groupement carboxyle de l'acide aminé est protégé sous forme de nitrile, qui est hydrolysé dans une 2ème étape de la synthèse.

III.8.2.2. Synthèse d'amines par amination réductrice

La réaction consiste et une condensation d'amines avec des composés carbonylés (aldéhydes, cétones) pour donner des imines qui sont ensuite réduits par hydrogénation catalytique ou par les hydrures

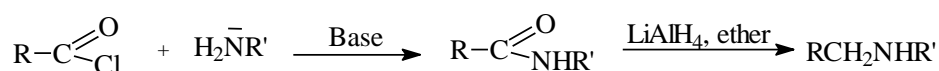
Schéma général de la réaction:



Par cette méthode, les oximes et les imines sont réduits en amines correspondantes.

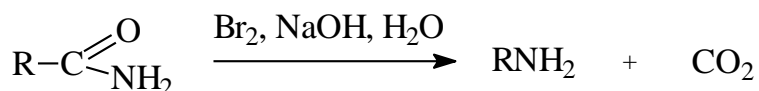
III.8.2.3. Synthèse d'amine à partir d'acides carboxyliques

☞ Via la formation d'halogénures d'acyle puis d'amides suivi de réduction

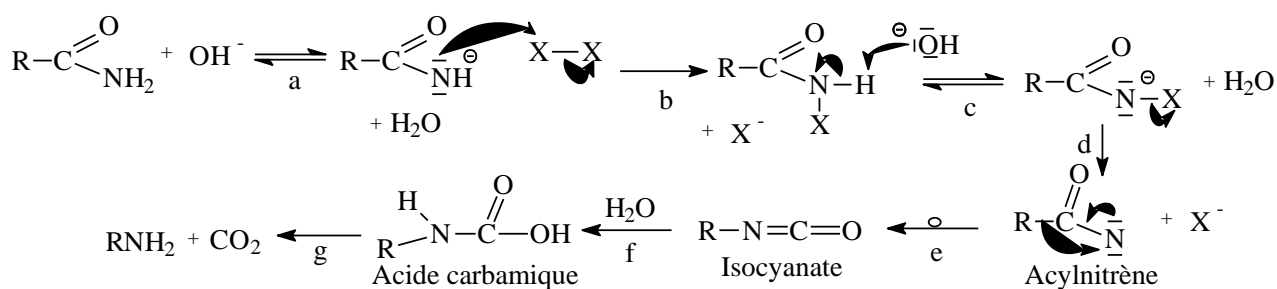


☞ Les amides primaires peuvent être transformés en amines primaires par le réarrangement de Hofmann. La réaction est une oxydation par du Br₂ ou du Cl₂ en présence de NaOH. L'amine qui en résulte a un carbone de moins par rapport à l'amide précurseur.

Schéma de la réaction :



Mécanisme : se fait en 6 étapes :



a: 1^{ère} étape: formation d'amidate

b: 2^{ème} étape: Halogénéation

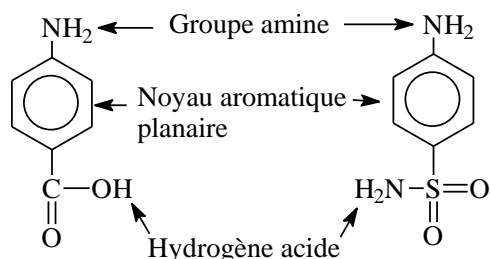
c: 3^{ème} étape: Formation de N-halogénoamidate

d: 4^{ème} étape: élimination de l'halogénure

e: 5^{ème} étape: Réarrangement

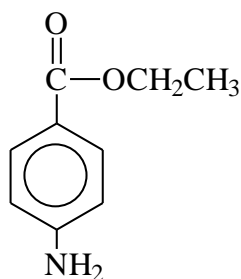
f: 6^{ème} étape : Hydratation → Formation d'acide carbamique et décomposition

La capacité des médicaments sulfurés à inhiber la croissance des bactéries provient de la ressemblance structurale de ces composés. C'est le cas du sulfanilide comparé à l'acide *p*-aminobenzoïque.

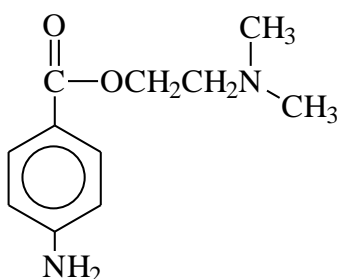


Les esters de l'acide *p*-aminobenzoïque sont des anesthésiques locaux.

Exemple: Le *p*-aminobenzoate d'éthyle connu communément sous le nom de benzocaïne et le *p*-amino benzoate de 2-(N, N-diméthylamino)-éthyle est un anesthésique local, Procaine, largement utilisé en dentisterie comme un sel hydrochlorure, Novocaïne.



p-aminobenzoate d'éthyle
(benzocaïne)



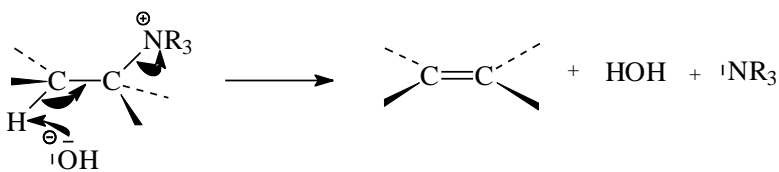
p-aminobenzoate de
(N, N-diméthylamino) éthyle
(Procaine)

D'autres dérivés d'acide *p*-aminobenzoïque sont largement utilisés dans des lotions de bronzage pour absorber les radiations U.V et pour protéger la peau contre des longueurs d'onde néfastes du soleil.

III.8.3. Réaction des amines

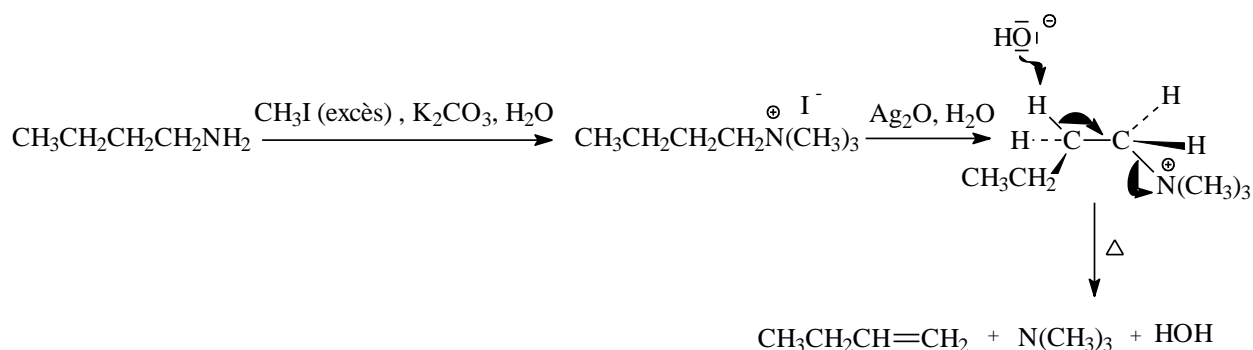
☉ Les sels d'ammonium quaternaire et l'élimination de Hofmann.

Les sels d'alkylammonium sont instables particulièrement en présence de base forte: il se produit une réaction d'élimination bimoléculaire qui fournit des alcènes.

Schéma de la réaction:

A partir d'une amine quelconque, pour produire l'alcène correspondant par élimination de Hofmann, on méthyle d'abord complètement l'amine grâce à un excès d'iodométhane, puis le sel obtenu est traité avec Ag_2O imbibé d'eau (source de OH^-) pour produire l'hydroxyde d'ammonium correspondant et sous l'action de la chaleur, ce dernier se décompose en alcène.

N.B: Lorsqu'il y a possibilité de formation de plusieurs isomères d'alcènes l'élimination Hofmann, contrairement à la plupart des processus E_2 , donne comme produit majoritaire, les alcènes les moins substitués.

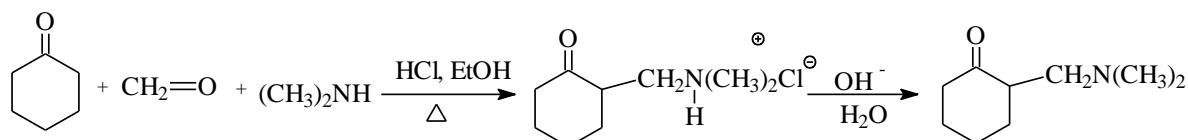


Remarque: L'élimination d'Hofmann des amines a été appliquée à l'élucidation des structures de produits naturels azotés comme alcaloïdes.

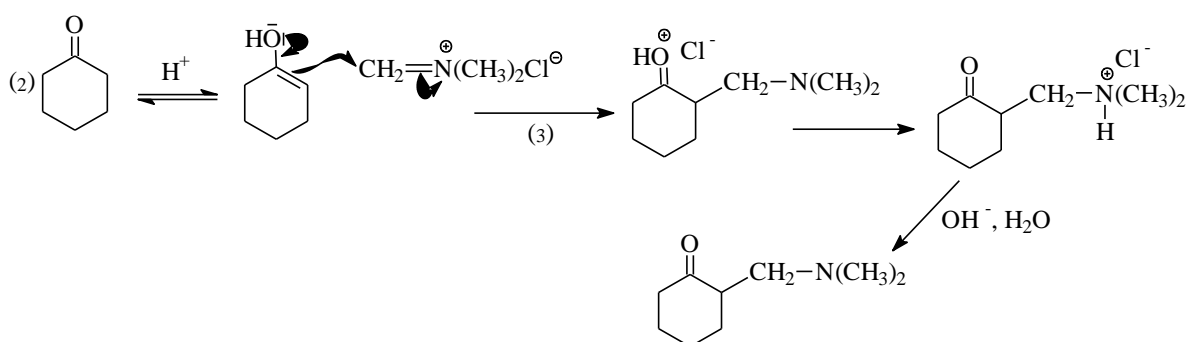
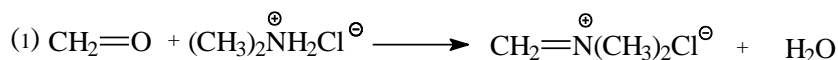
• Réaction de Mannich : alkylation d'énols par des ions minium

Cette réaction est similaire à la condensation aldolique. Seulement ici, l'énol joue le rôle de nucléophile et un ion iminium, issu de la condensation d'un second composé carbonylé avec une amine, intervient comme substrat. Le produit résultant est un β -aminocarbonylé. Cette réaction se fait habituellement avec une cétone, un aldéhyde plus réactionnel et le plus souvent avec le formaldéhyde. CH_2O et l'amine est dans un solvant alcoolique contenant du HCl .

Schéma de la réaction:



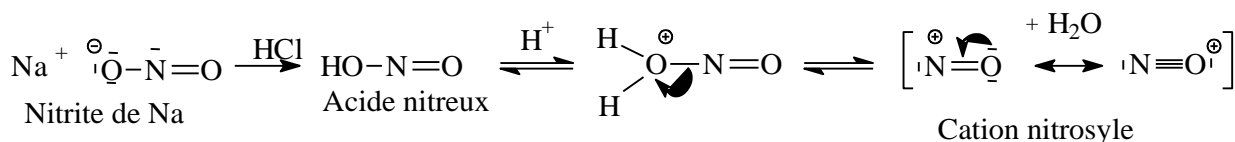
Mécanisme de cette réaction:



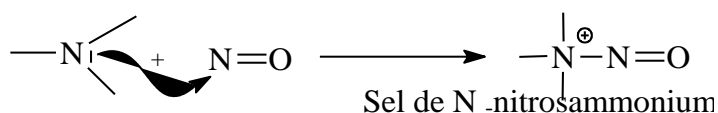
• Nitrosation des amines: N-nitrosamine et ions diazoniums

Les amines réagissent avec l'acide nitreux, via une attaque nucléophile sur le cation nitrosyle, NO^+ le produit de la réaction varie selon le type du réactif utilisé. S'il est alcanamine ou benzénamine ou alkylamine, s'il est primaire, secondaire ou tertiaire.

L'acide nitreux est instable, il faut d'abord le préparer juste au moment de la réaction, grâce au nitrite de Na avec une solution aqueuse de HCl

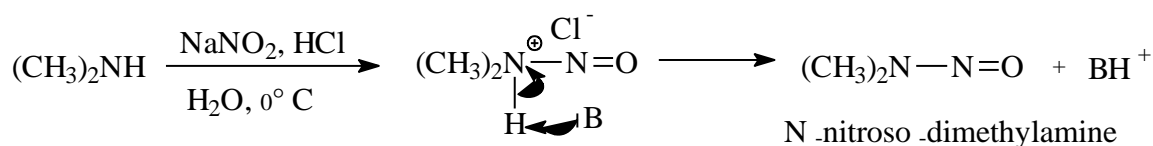


Le cation nitrosyle est attaqué par l'amine pour former un sel de N-nitrosammonium selon le schéma suivant.



Selon que l'azote de l'amine porte zéro, un ou deux hydrogènes, la suite de la réaction diffère:

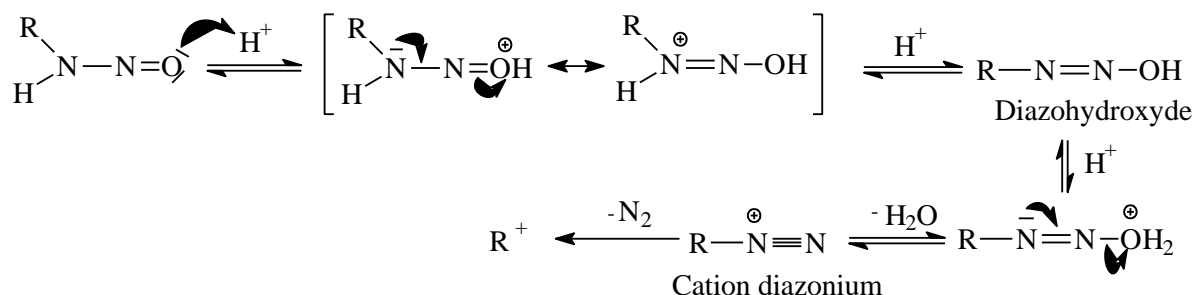
- Les sels de N-nitrosammonium tertiaires sont stables à basse température seulement et se décomposent sous l'effet de la chaleur en donnant un mélange de composés.
- Les sels de N-nitrosammonium secondaires sont déprotonés et donnent formation à des N-nitrosamines principalement puisqu'ils sont stables et donc d'un grand intérêt biologique vu qu'ils sont mutagènes et cancérigènes. Le plus puissant de tous est N-nitrosodiméthylamine formé par réaction entre diméthylamine et l'acide nitreux.



Dès la découverte de la capacité cancérigène des nitrosamines, des recherches approfondies ont été menées sur la présence, dans les systèmes biologiques, d'amines secondaires pouvant conduire à la formation de nitrosamines et sur les sources de nitrites dans les aliments.

HCl du suc gastrique génère de l'acide nitreux à partir des nitrites ingérés. Les deux types de précurseurs de nitrosamines se retrouvent avec une fréquence effrayante. En effet, le diméthylamine se retrouve dans un certain nombre de poisson et de la viande. De plus le diméthylamine, le méthyléthylamine ainsi que l'amine cyclique secondaire pyrrolidine se trouvent dans la fumée du tabac. Le nitrite de Na, lui, est utilisé comme conservateur des viandes tandis que les nitrates, qui sont largement utilisés comme fertilisant, sont également réduits en nitrites par l'organisme et par certaines plantes. Ainsi des résidus de ces nitrates peuvent aussi contribuer dans l'apport des nitrites.

- Les sels de N-nitrosammonium primaires donnent également par déprotonation de N-nitrosamines monoalkylés. Cependant, ces derniers sont instables et se décomposent en des mélanges complexes.



La labilité des N-nitrosamines primaires est due au proton restant dans l'azote.

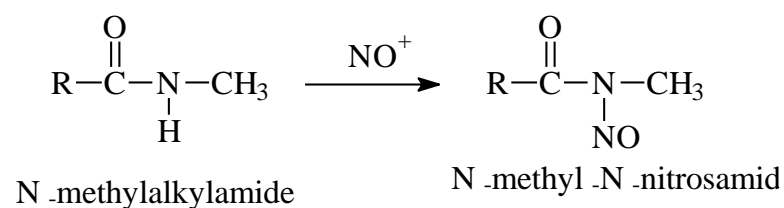
Ces composés subissent des réarrangements en diazohydroxydes d'abord. Puis une protonation suivie de la perte d'eau pour donner des ions diazonium, R-N_2^+ , qui sont très réactionnels.

Si R est un alkyle secondaire ou tertiaire, ces ions éliminent une mole d'azote, N_2 , pour former des carbonations correspondants pouvant subir une multitude de réactions: réarrangement, déprotonation, attaque nucléophile.

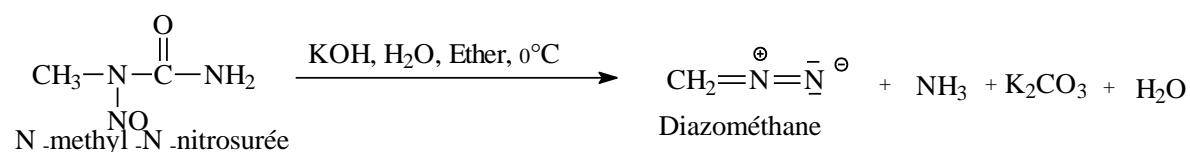
- Le diazométhane, carbènes et synthèse des cyclopropanes

L'action du nitrosyle sur les N-méthylamides donne des N-méthyl- N-nitrosamides qui sont des précurseurs d'intermédiaire utiles en synthèse organique.

Schéma de la réaction de nitrosation d'un N-méthylamide

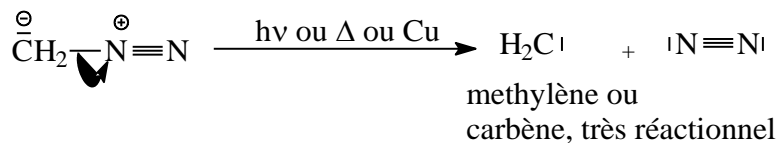


Préparation du diazométhane à partir des N-méthyl- N-nitrosamides sous l'action d'une base en phase aqueuse

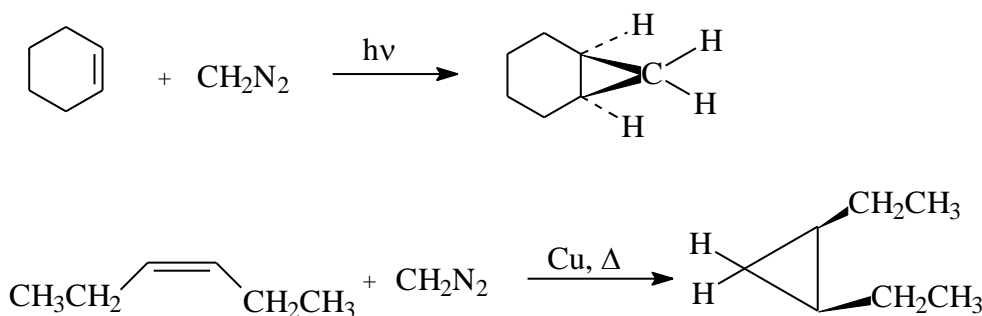


- Le diazométhane est un réactif important dans la préparation des esters méthyliques d'acides carboxyliques

- Le diazométhane constitue une source de méthylène, qui transforme les alcènes en cyclopropanes.

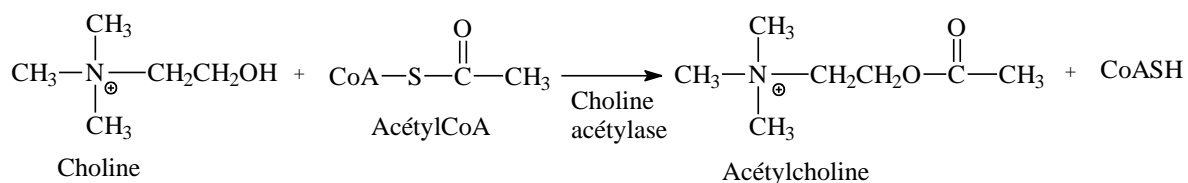


En présence de composés contenant des doubles liaisons, il y a la réaction d'addition donnant lieu à formation de cyclopropanes.



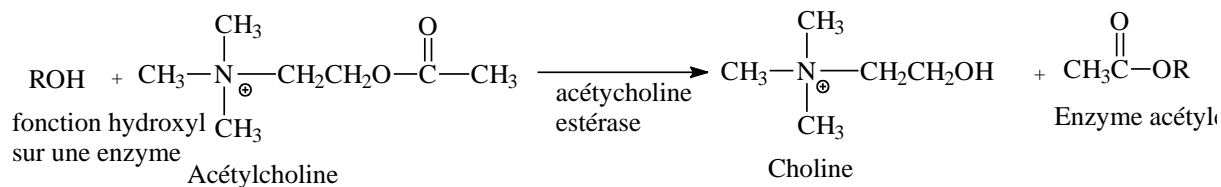
Les ammoniums quaternaires biologiquement actifs

- i) La choline dont le nom systématique est 2-(triméthylammonium)-éthanol contribue beaucoup dans la transmission de l'influx nerveux. C'est aussi un constituant de la lécithine, majeur constituant des membranes cellulaires. La choline est convertie dans les terminaisons nerveuses en son ester acétique, acétylcholine, par un enzyme avec la participation de l'acétyl CoA



A l'instant exact de la transmission de l'influx nerveux, l'acétylcholine traverse la synapse, le point de jonction de deux cellules c'est-à-dire l'endroit où l'influx nerveux passe d'une cellule à une autre.

Dans le nerf moteur, cela correspond à la contraction du muscle, du enzyme ou site récepteur, acétylcholine estérase catalyse l'hydrolyse de l'acétylcholine en choline et acide acétique ; l'influx nerveux stoppe et le muscle se relaxe.



Tout mécanisme ou processus interférant avec cette alternance de la synthèse et dégradation de l'acétylcholine ou niveau des synapses entraîne la paralysie. L'enzyme acétylcholine estérase est particulièrement vulnérable.

L'importance du groupement ammonium quaternaire sur l'action de cette enzyme est évidente du fait qu'un nombre de composés qui sont des sels d'ammonium quaternaire ont un effet paralysant.

Un des exemples de ces composés est (+) – Tubocurarine constituant actif du poisson curare utilise pour les amérindiens ont le mettant sur le bout des flèches pour paralyser leur proie.

Le bromure de decamethonium, un remède synthétique, ressemble au Tubocurarine dans la présence de deux centres ammonium, quaternaire et dans la distance entre eux. Les deux substances sont utilisées en chirurgie comme des détenteurs (détendre) des muscles ils agissent comme des inhibiteurs de l'acétylcholine estérase c'est-à-dire qu'ils occupent le site actif de l'enzyme et interagissent avec lui à cause de la présence des groupement ammonium quaternaires.

Ils empêchent que l'enzyme joue son rôle de destruction de l'acétylcholine et interfèrent par conséquent avec la transmission normale de l'influx nerveux.

Un excès du tubocurarine tue en paralysant les muscles respiratoires. Le rôle de la choline comme constituant de la lecithine diffère de son rôle dans la transmission de l'influx nerveux.

La lecithine est un triglycéride dans lequel une des fonctions alcools primaires du glycérol est estérifiée par l'acide phosphorique, ce dernier forme aussi une liaison ester avec la choline les 2 autres groupements hydroxyles du glycérol sont estérifiés par des acides gras, habituellement les acides stéarique et oléique. La lecithine est l'un d'une série de composés connus comme phospholipides.

III. 9. Les acides aminés

III.9.1 Acide α -aminé

Structure Générale :

Un acide α -aminé est un composé polyfonctionnel, possédant à la fois un groupe caractéristique $-\text{COOH}$ et un groupe caractéristique $-\text{NH}_2$. En milieu biologique, où le pH est souvent tamponné aux alentours de 7 (pH physiologique), les acides α -aminés sont chargés, d'une part négativement avec le groupe $-\text{COO}^-$ ($\text{pK}_a=3$) et d'autre part positivement, avec le groupe $-\text{NH}_3^+$ ($\text{pK}_a=9$). L'atome de carbone dit « en alpha », c'est-à-dire immédiatement voisin du groupe $-\text{COOH}$, porte une chaîne carbonée appelée chaîne latérale (Figure 1).

Fig. 1 : Structure générale d'un acide α -aminé, avec la fonction amine en bleu et la fonction acide carboxylique en rouge.



Le groupe R représente la chaîne latérale de l'acide aminé.

Les 20 acides α -aminés naturels:

La chaîne latérale donne son nom à l'acide α -aminé considéré. Il ne s'agit pas de nomenclature systématique, mais de noms d'usage courant. Dans le corps humain, il y a 20 acides α -aminés différents, bien que l'un d'entre eux, la proline, fasse plus rigoureusement partie de la famille des imino acides. Pour plus de commodité, un code international de correspondance à 1 et 3 lettres peut être utilisé pour désigner chacun de ces vingt acides aminés. Le groupe R est souvent appelé « résidu » et peut comporter des groupes caractéristiques.

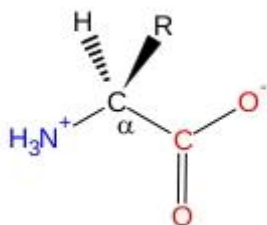
Selon la nature de la chaîne latérale, l'acide α -aminé considéré aura différentes propriétés. Une chaîne alkyle engendrera un caractère plus hydrophobe, la présence d'une fonction alcool

un caractère plus hydrophile. La charge totale de l'acide α -aminé peut également varier selon la présence de groupes chargés dans la chaîne latérale ($-\text{COO}^-$, $-\text{NH}_3^+$...).

Stéréochimie :

Un caractère partagé par tous les acides α -aminés, à l'exception de la glycine, est la présence d'au moins un atome de carbone asymétrique, c'est-à-dire d'un atome de carbone entouré par quatre atomes ou groupes d'atomes distincts. 19 des acides α -aminés sont ainsi chiraux, c'est-à-dire non superposables à leur image par un miroir plan.

Un centre stéréochimique des acides α -aminés : l'atome de carbone asymétrique est dans un environnement tétraédrique.



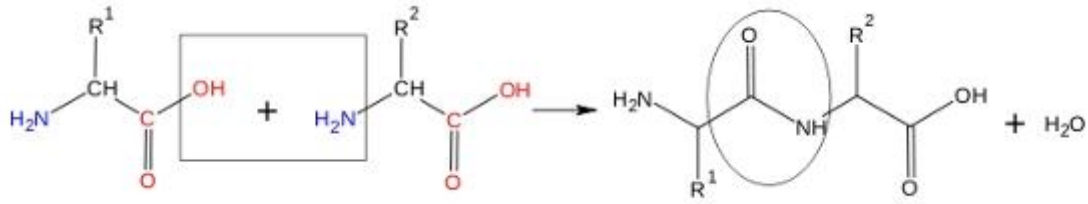
Une particularité notable dans ces composés est le fait qu'un seul énantiomère n'est présent dans la nature. Dans les cas où la molécule possède 2 atomes de carbone asymétriques, un seul des diastéréoisomères est présent dans la nature. Dans la nomenclature de Fischer, tous les acides α -aminés possèdent une configuration absolue L. En nomenclature de Cram, les acides α -aminés possèdent une configuration S, à l'exception de la cystéine qui a une configuration R.

III.9.2 Peptide

Liaison peptidique:

Un *peptide* est un enchaînement d'acides α -aminés. Lorsqu'un grand nombre (plus d'une dizaine) d'acide α -aminés sont reliés entre eux, la macromolécule est appelée *protéine*. Les acides aminés sont reliés entre eux par une *liaison peptidique* (Figure 3).

Schéma de formation d'une liaison peptidique (entourée).



Il s'agit d'une liaison amide obtenue par réaction d'une fonction acide carboxylique et d'une fonction amine et qui libère une molécule d'eau. Les quatre atomes (C, N, O et H) sont dans un même plan, c'est-à-dire que les liaisons sont coplanaires.

Polymère d'acides α -aminés :

L'exemple précédent montre l'obtention d'un dipeptide, c'est-à-dire d'une molécule composée de 2 acides α -aminés. Le dipeptide conserve une fonction amine primaire, du côté du *N-terminus*, et une fonction acide carboxylique de l'autre côté, au *C-terminus*. Le dipeptide possède ainsi les mêmes groupes fonctionnels que l'acide α -aminé, et peut ainsi continuer à réagir pour conduire à un polymère.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ege Seyhan N., *Organic chemistry* (2nd Ed), D. C. Heath and Company, Lexington 1989.
2. Steven S. Zundahl, *Chemistry* (3rd Ed), D. C. Heath and Company, Lexington, 1993.
3. E. Decrooq, de Hoffman et Thyron, *Chimie organique*, Ciaco S. C., 1984.
4. P. Arnaud, *Chimie organique*, Ed. Dunod, 1990.
5. J. March, *Advanced organic chemistry* (4th Ed), John Willey & Sons, New York, 1992.
6. H. Galons, *Chimie organique*, 2ème Edition Masson, Paris, 2003.
7. J. Mathieu, R. Panico, J. Weil-Raynal, *Introduction à la synthèse organique*, Ed. Hermann, Paris, 1985
8. Andrew Streitwieser, JR, Clayton H Hcathcock, *Introduction to organic chemistry*, 3rd Ed, Macmillan Publishing Company, 1989.
9. Vollhardt K, Peter C, Schore Neil E., *Traité de Chimie organique*, DeBoeck & Larcier, 1999.
10. Titus Jennus, *Chimie Organique, cours de base*, Université de Fribourg, 1995.

IV. La pratique d'une synthèse organique

IV. 1. Introduction à la stratégie d'une synthèse organique

Pour parler correctement le langage de la chimie organique, il faut connaître les réactions permettant de réaliser des manipulations moléculaires précises ainsi que des interconversions des groupes fonctionnels.

Il est donc nécessaire qu'on puisse se familiariser avec ces réactions, leurs types, leurs réactifs mis en jeu, les conditions opératoires, surtout que celles-ci revêtent parfois une importance capitale pour la réussite de la réaction et les limites d'une méthode.

En effet, comme on a déjà vu qu'on peut prévoir la réactivité d'une molécule en considérant un certain nombre de facteurs comme l'électronégativité, la longueur des liaisons (énergie de liaison) nous allons examiner maintenant comment les chimistes organiciens mettent en application ces connaissances pour concevoir des stratégies efficaces de synthèse.

On procédera par étapes:

- d'abord considérer des exemples pour lesquels la réaction est connue à partir des considérations mécanistiques
- Ensuite se pencher sur la synthèse i.e la construction des molécules

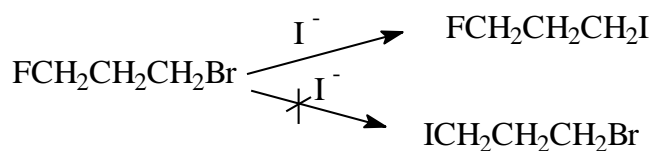
Les questions pouvant se poser sont les suivantes:

- Comment s'y prendre pour mettre au point des nouvelles méthodes de synthèse?
- Comment réaliser / aboutir à une molécule ciblée aussi efficacement que possible?

 Synthèse totale qui fait intervenir toute une série de réactions.

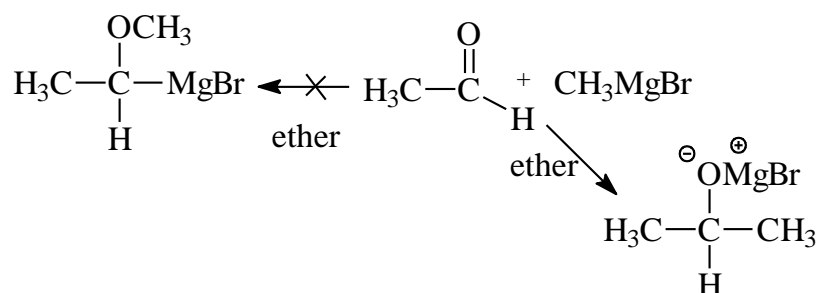
1. **Les mécanismes aident à prévoir l'issue d'une réaction** pour cela, il faut nous rappeler, avoir à l'esprit les paramètres à prendre en compte pour prévoir le déroulement d'une réaction.

Exemple: Prédire l'issue de la réaction suivante sur des bases mécanistiques



Explication : l'ion Br^- est un bon groupe partant que l'ion F^-

Exemple 2:



L'explication est simple: le C carbonyle qui est chargé positivement forme une liaison avec le groupe alkyl du réactif organomagnésien, qui est négativement chargé et non l'inverse.

2. De nouvelles réactions permettent de mettre au point de nouvelles méthodes de synthèse.

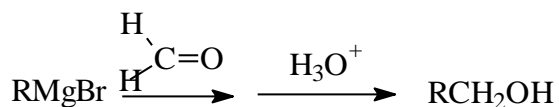
Les nouvelles réactions sont découvertes de façon planifiée ou accidentellement.

Dès qu'une réaction est découverte, il est nécessaire de déterminer ses débouchés et ses limitations. Pour cela, de nombreux substrats différents sont testés, les produits secondaires (s'il y en a) sont annotés, de nouveaux groupes fonctionnels sont soumis à ces conditions opératoires et des recherches relatives aux mécanismes de la dite réaction sont entreprises.

Une fois que ces investigations prouvent que la nouvelle réaction est applicable de manière générale alors une nouvelle méthode de synthèse serait ajoutée à l'arsenal du chimiste organicien. Comme une réaction aboutit à un changement précis d'une molécule, il est utile de mettre en évidence cette altération moléculaire.

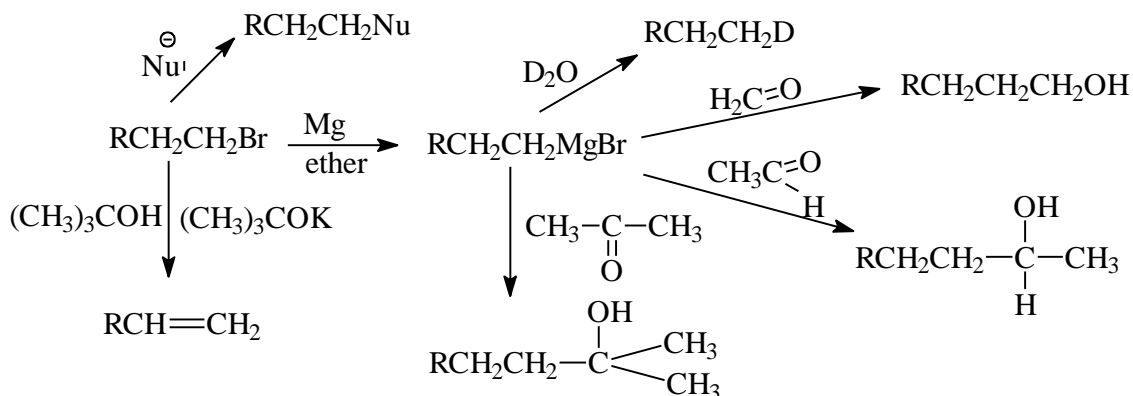
Exemple: Quel est le changement structural associé à la réaction d'addition d'un réactif de Grignard au formaldéhyde?

⇒ Une entité monocarbonée s'ajoute au groupement alkyl conduisant à l'élongation de la chaîne carbonée d'un atome de carbone



Jusque maintenant, nous connaissons un bon nombre de possibilités de transformations (réactions)

Exemple: Les bromures d'alkyls sont d'excellents substrats pour réaliser diverses modifications moléculaires:



Chacun des produits, de ce schéma, peut subir d'autres transformations, ce qui aboutit à des produits plus complexes.

☞ En se posant les questions suivantes:

- A quoi mène une réaction?
- Quelles sortes de structures peut-on réaliser/synthétiser en l'appliquant?

Ces questions évoquent un problème de méthodologie de synthèse.

☞ En se posant une autre série des questions suivantes:

Comment s'y prendre pour trouver une voie réactionnelle la plus efficace conduisant à la préparation d'une molécule donnée?

- Quels sont les réactifs adéquats?

Avec ces interrogations, on est préoccupé par ce qu'on appelle une synthèse totale. Lorsqu'on veut faire une synthèse, on a une idée de ce qu'on veut synthétiser et il faut trouver les moyens d'y arriver c'est-à-dire les réactifs efficaces permettant d'aboutir aux produits voulus.

→ Le besoin de fabrication de molécules complexes est dicté par un but précis: *débouchés à des fins pharmaceutiques*

- Certains composés ont des propriétés pharmacologiques intéressantes alors qu'ils ne sont pas disponibles à partir de sources naturelles.

à des fins d'identification

- Des composés déterminés, isotopiquement marqués sont utiles, aux biochimistes, pour identifier les voies métaboliques.
- D'autres composés sont synthétisés souvent dans le but d'en mesurer les constantes physiques

Bref, la synthèse totale des molécules organiques repose sur des motivations très variées

Dans tous les cas, **une synthèse réussie se caractérise par:**

- Sa brièveté et un rendement global élevé
- Les réactifs initiaux doivent être disponibles, accessibles c'est-à-dire peu coûteux
- La sécurité de l'appareillage et le souci de la qualité de l'environnement exigent que les réactifs utilisés soient relativement peu toxiques et faciles à manier

IV.2. Analyse rétrosynthétique

En général, les composés disponibles dans le commerce et à prix abordable sont de petites molécules, ayant au plus 6 atomes de carbone. La tâche du chimiste qui doit planifier la synthèse est de construire une molécule plus grande, plus complexe à partir de fragments plus petits, plus simples.

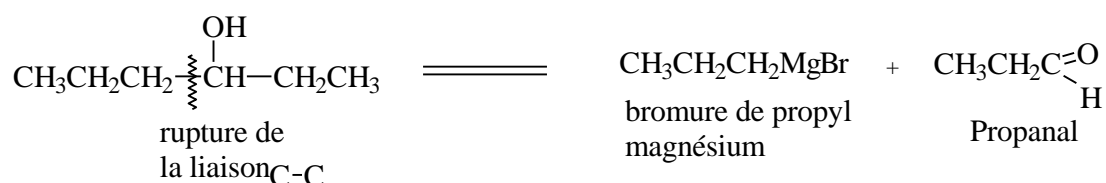
La meilleure manière de préparer le produit est de concevoir sa synthèse à l'envers. *Cette approche porte le nom d'analyse rétrosynthétique.* Dans cette analyse les liaisons C-C stratégiques sont rompues à des niveaux où leur formation paraît possible. Cette méthode paraît étrange puisqu'on est habitué à avoir des réactions dans le sens direct par exemple "A+B → C » ; la rétrosynthèse exige qu'on aborde le problème en sens inverse c'est-à-dire: C dérive de A+B "

Pourquoi une rétro synthèse?

Elle facilite ou simplifie les problèmes de synthèse. En effet, lors de la synthèse d'une molécule complexe à partir d'entités simples, le nombre de possibilités d'adjonction de fragments augmentent au fur et à mesure qu'on avance, mais un bon nombre d'entre-elles n'arrivent pas au bout.

Alors qu'en travaillant à l'envers, la complexité diminue et les options inopérantes minimisées.

Exemple: L'analyse rétrosynthétique de l'obtention de hexanol-3 à partir de deux entités tricarbonées suggère de former à partir d'un composé organométallique propylé et du propanol.



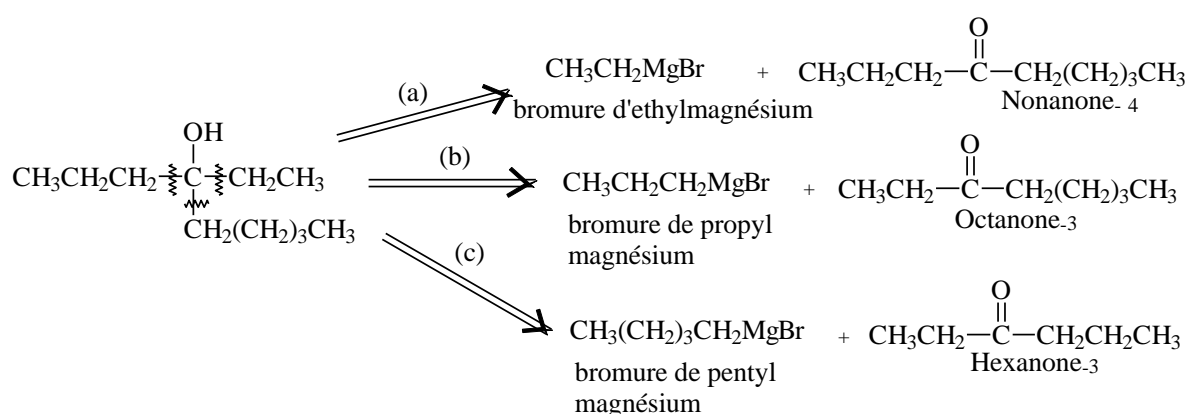
La flèche à deux traits utilisée indique la **stratégie dite de déconnexion**

- Application de la rétrosynthèse dans la préparation d'un alcool complexe tertiaire éthyle-4- nonanol-4.

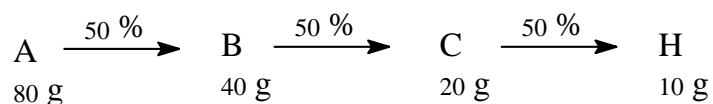
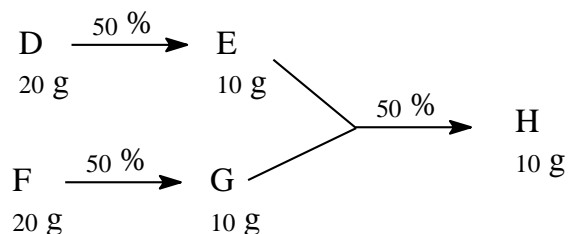
Deux facteurs sont à considérer

- Identification de toutes les déconnexions possibles d'un point de vue stratégique, en rompant toutes les liaisons pouvant être formées par des réactions connues
- Evaluation des avantages relatifs de ces connexions en cherchant celle qui simplifie au mieux la structure -cible.

Analyse rétrosynthétique partielle de la synthèse de 4-éthyle nonanol-4

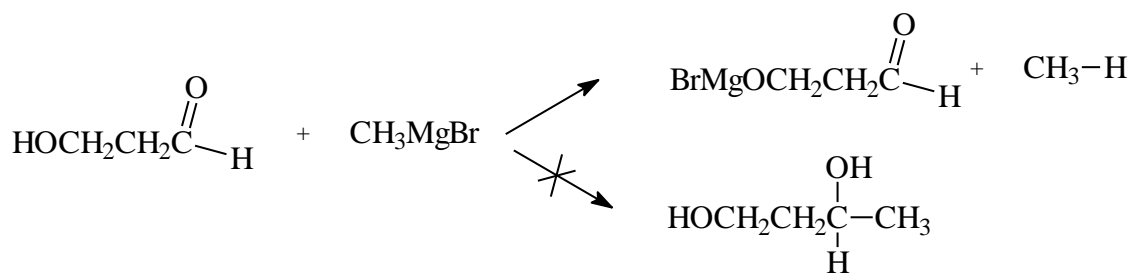


En comparant ces 3 possibilités, la voie (c) est la meilleure: les coréactifs nécessaires contiennent à peu près le même nombre de C, en l'occurrence 5 et 6 carbones. C'est donc cette déconnexion qui simplifie au mieux la structure de la molécule alcool -cible.

Synthèse linéaire de H**Synthèse convergente de H**

- ☞ Veillez à ne pas employer des réactifs renfermant des groupements fonctionnels pouvant interférer avec la réaction désirée

Exemple:

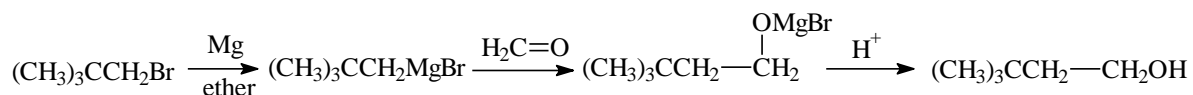


Il se produit une réaction acide-base qui détruit le réactif de Grignard. Ce problème peut être résolu en utilisant 2 équivalents de réactifs de Grignard l'un pour neutraliser l'hydrogène acide et le second pour réaliser la réaction souhaitée.

- ☞ Prendre en considération toutes les contraintes pouvant affecter les réactions à mener qu'elles soient relatives au mécanisme ou à la structure.

Par exemple pour des réactions de substitution nucléophile:

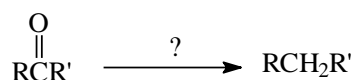
- ☞ il faut garder à l'esprit les limitations que certaines structures apportent et ne pas oublier l'inertie du diméthyle-2,2- halogéno-1-propane ou halogénure, de néopentyle (effet d'encombrement stérique)
- ☞ Avoir à l'esprit que les halogénures d'alkyle tertiaire, en présence de bases, ne subissent pratiquement pas de réaction $\text{S}_{\text{N}}2$ mais plutôt celles d'élimination.
- ☞ Se rappeler que ces halogénures d'alkyles se transforment facilement en réactifs organométalliques et peuvent, ainsi, être fonctionnalisés davantage.



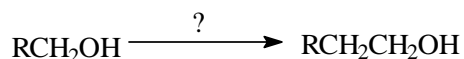
La planification de la synthèse exige que vous ayez à l'esprit toutes les réactions et les mécanismes déjà évoqués dans le cours de chimie organique.

Exemples d'application:

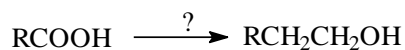
a) Imaginer les réactifs ou les réactions nécessaires pour opérer les transformations suivantes:



b) Comment à partir d'un alcool donné obtenir son alcool directement supérieur



c) Comment obtenir un alcool ayant un atome de carbone surnuméraire par rapport à son acide carboxylique précurseur

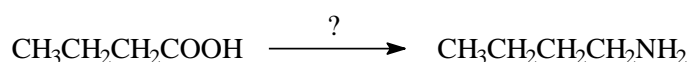


IV.3. Conversion de groupements fonctionnels des composés aliphatiques

D'une manière générale, une synthèse organique, la transformation la plus simple est celle qui n'implique pas le squelette carboné. En d'autres termes, il n'y a ni perte, ni gain de carbone et également pas de réarrangement c'est-à-dire pas de destruction d'aucun noyau ni formation de nouveau noyau.

Cette série de synthèse considère les réactions comme les oxydations, les réductions ou encore des réactions d'élimination

1^{ère} exemple : Comment convertir l'acide butyrique en n-butylamine



On peut s'y prendre de deux manières: s'attaquer d'abord au carbonyle ou au groupement hydroxyle. Le problème revient à faire disparaître le groupement carbonyle par réduction puis transformer l'alcool obtenu en amine.

1° voie: réduction du carbonyle.

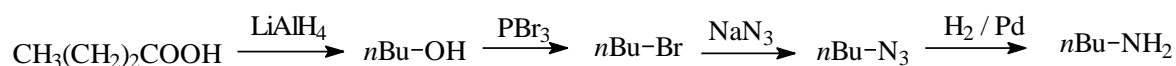


Cette voie présente néanmoins 2 inconvénients :

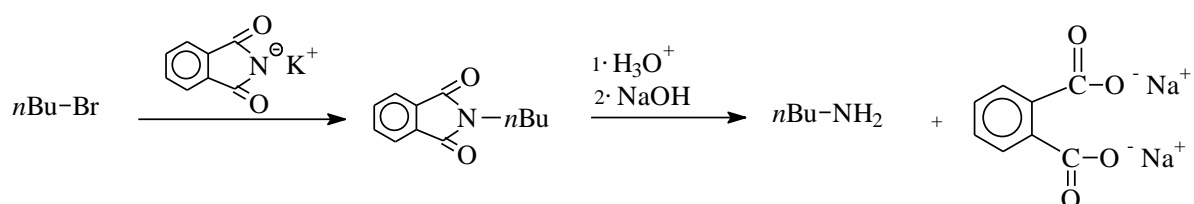
- L'ammoniac gaz n'est pas pratique
- Possibilité d'alkylation de l'amine produite pour donner une amine di- alkylée ou tri- alkylée.

Cela affaiblit le rendement et aussi il y a difficulté de séparation de ce dernier produit de l'amine cherchée. Il faut donc penser à d'autres alternatives plus pratiques

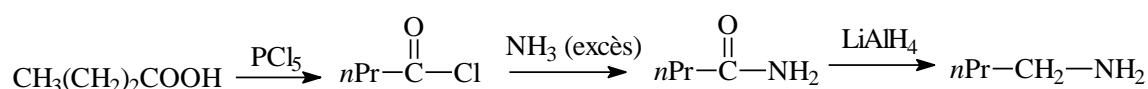
Passage par la formation d'azotures (RN₃)



Passage par la synthèse de Gabriel



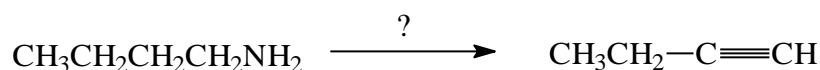
2° voie : Attaque sur le groupement hydroxyle d'abord



Cette méthode est la plus pratique pour deux raisons:

- ⇒ Elle emprunte peu (ou moins) d'étapes,
- ⇒ de plus l'amide formé ne réagit pas avec les chlorures d'acides.

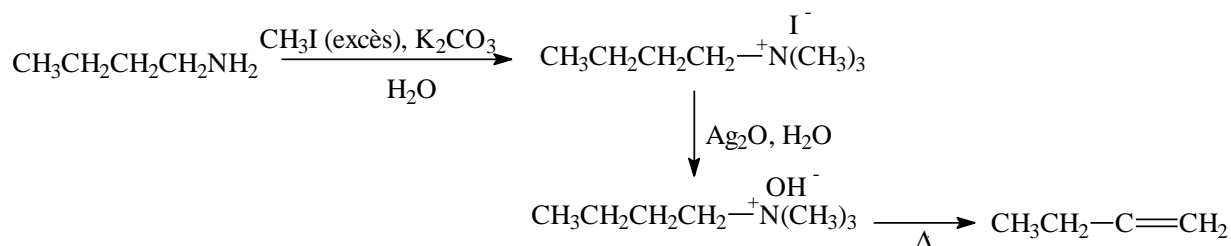
2^{ème} exemple: Comment convertir la n-butylamine en butyne-1



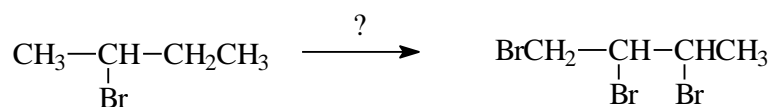
Ici il faut appliquer l'analyse rétro synthétique

On sait qu'un alcyne peut provenir de son alcène par bromation suivi de l'action d'une base forte soit l'amidure de Na dans l'ammoniac suivi d'hydrolyse.

Or, pour aboutir au butène-1 à partir de l'amine donnée, on peut utiliser l'élimination de Hofmann selon le schéma de réactions suivant



3^{ème} exemple : Comment convertir le bromo-2-butane en tribromo 1, 2, 3 butane

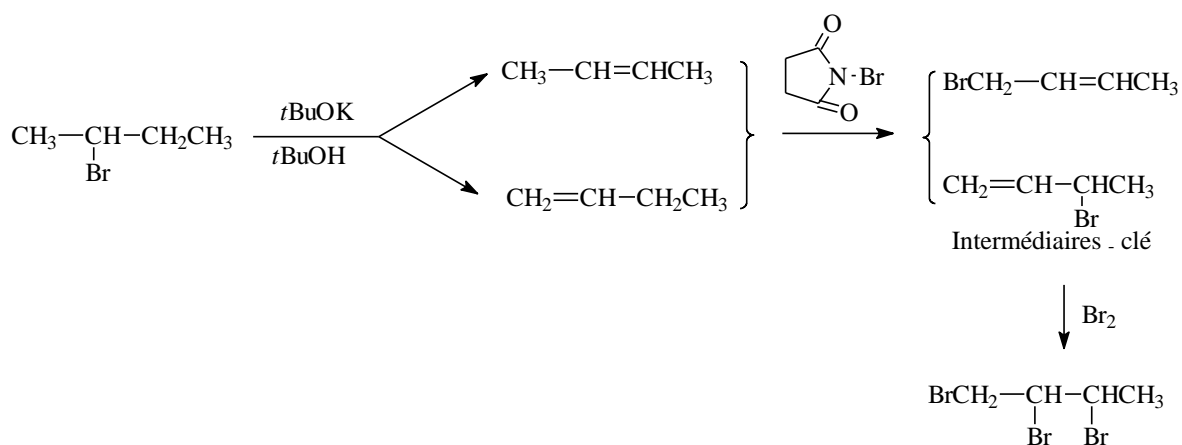


A première vue, on pourrait penser à une bromation directe du réactif fourni. Cependant, cette réaction se ferait de manière aléatoire si bien qu'on aurait un mélange d'une gamme de produits, y compris celui désiré; Pour isoler ce dernier, cela exigerait une séparation qui prendrait beaucoup de temps.

Donc, ce n'est pas la bonne méthode de synthèse du produit

Pour le synthétiser, et qu'il se forme préférentiellement, il faudrait s'arranger et passer par un intermédiaire qui orienterait la bromation dans les positions 1, 2, 3 voulues.

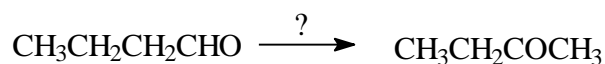
⇒ Création d'une double liaison



La particularité du réactif bromosuccinimide est qu'il substitue un hydrogène allylique par le brome.

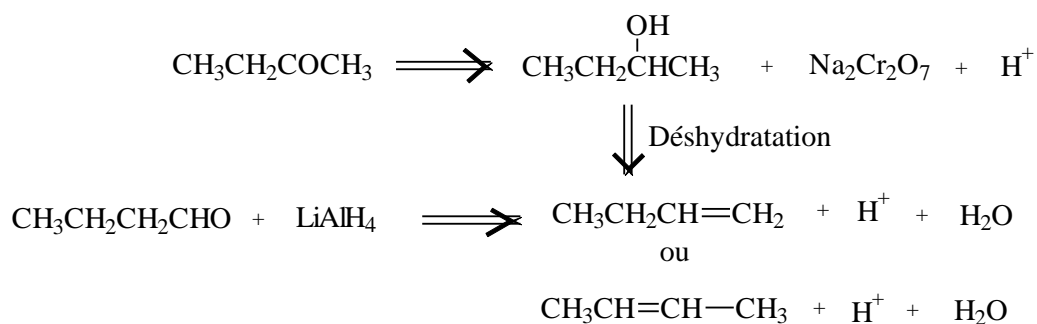
La bromation de ces intermédiaires donne le produit voulu.

4^{ème} exemple: Comment convertir le butanal en butanone-2

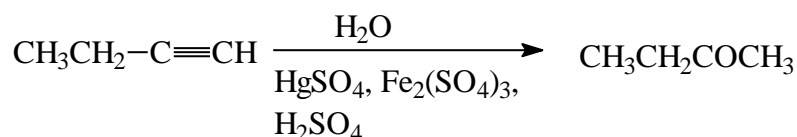


Il est question d'introduire un oxygène sur le C₂, donc il faudra opérer une oxydation à une étape du processus synthétique et cela dans des conditions qui rendent les C₁ et C₂ plus réactionnels que les autres. Pour cela, il faudrait que ces deux carbones soient impliqués dans une fonction commune. Ainsi, un intermédiaire comme le butène-1 ou butyne-1 peut jouer ce rôle d'intermédiaire clé.

Pour résoudre le problème il faut appliquer l'analyse retrosynthétique

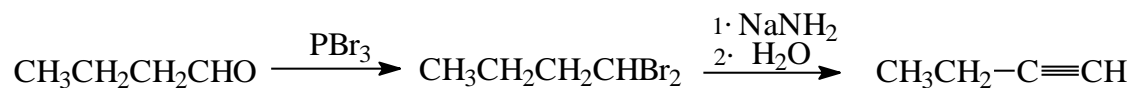


Ainsi, on aura constitué la série de réactions à faire pour avoir le produit. Si on choisit comme intermédiaire -clé, l'alcyne, nous savons qu'on peut aboutir à la formation de cétones par hydratation



Maintenant la question est de trouver comment obtenir cet alcyne à partir de l'aldéhyde disponible.

Dans le 2^{ème} exemple, on a vu qu'on pouvait obtenir l'alcyne par double élimination de HBr, donc il est question de trouver comment former ce dihalogénure à partir de l'aldéhyde.



Exercices

IV.4. Extension ou Raccourcissement d'une chaîne carbonée

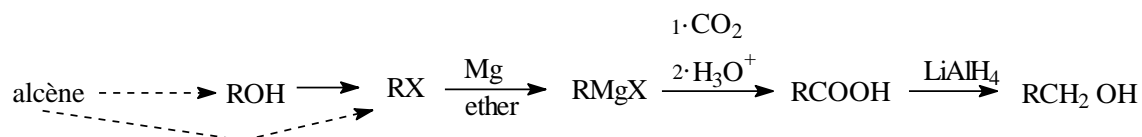
Il existe une série de réactions simples qui aboutissent à l'élongation ou au raccourcissement d'une chaîne carbonée au niveau d'un site déjà fonctionnalisé.

IV. 4. 1.. Extension

En présence d'une chaîne carbonée contenant une fonction halogénure, alcool, aldéhyde ou cétone,.... il est normalement possible d'y ajouter un atome de carbone supplémentaire sous forme de CN^- , ou de CO_2 ou CH_2O . Comme les groupements $-\text{CN}$ ou $-\text{COOH}$ peuvent être réduits en utilisant par exemple, LiAlH_4 , l'introduction de ces fonctions est indirectement équivalente à l'introduction des groupements $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ et $-\text{CH}_2\text{OH}$ respectivement

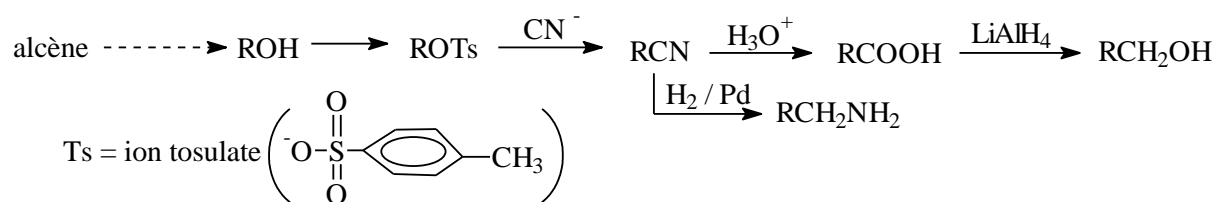
Ces transformations peuvent être résumées comme suit:

a) Synthèse d'un acide via le Grignard

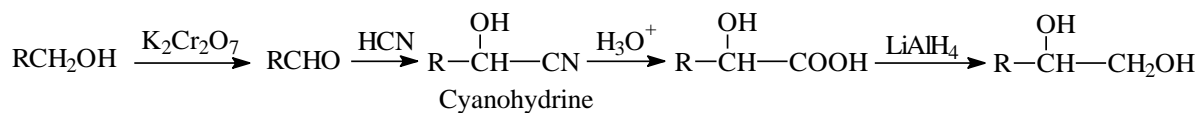


Les pointillés signifient que la transformation considérée ne se fait pas nécessaire en une seule étape.

b) Production de l'acide via les nitriles (méthode généralement utilisée)

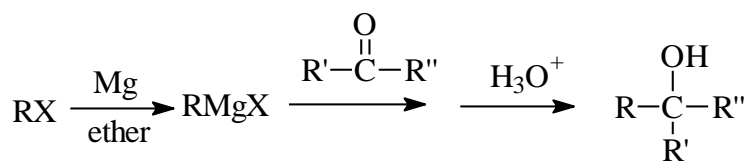


c) Formation de l'acide via les cyanohydrines



A coté de ces trois schémas, il existe d'autres transformations qui aboutissent à l'élongation de la chaîne carbonée.

☞ *Cas des réactions dites de Grignard pour la préparation d'alcools* dont le schéma général de cette réaction est:

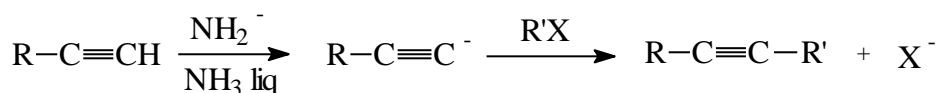


Si $\text{R}' = \text{R}'' = \text{H} \implies$ alcool primaire

Si $\text{R}' = \text{H}$ et $\text{R}'' = \text{alkyles} \implies$ alcool secondaire

Si $\text{R}' = \text{R}'' = \text{alkyles} \implies$ alcool tertiaire

☞ *Formation d'alcyne interne à partir d'un alcyne terminal*

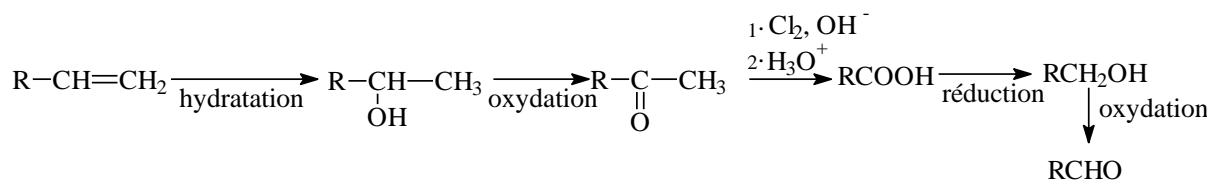


IV.4.2. Raccourcissement d'une chaîne carbonée

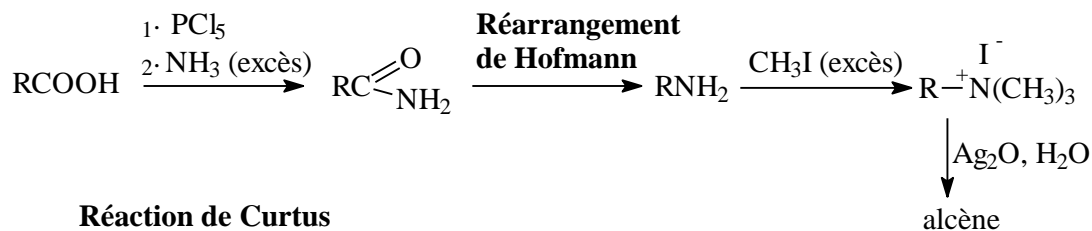
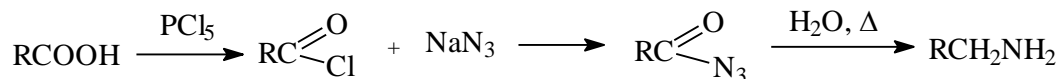
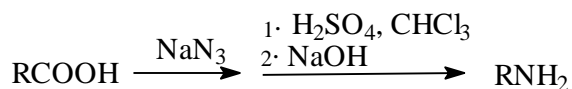
Dans ce genre de transformation, on exploite 2 types de réactions:

1. La réaction haloformique (dégradation haloformique) d'une cétone méthylique

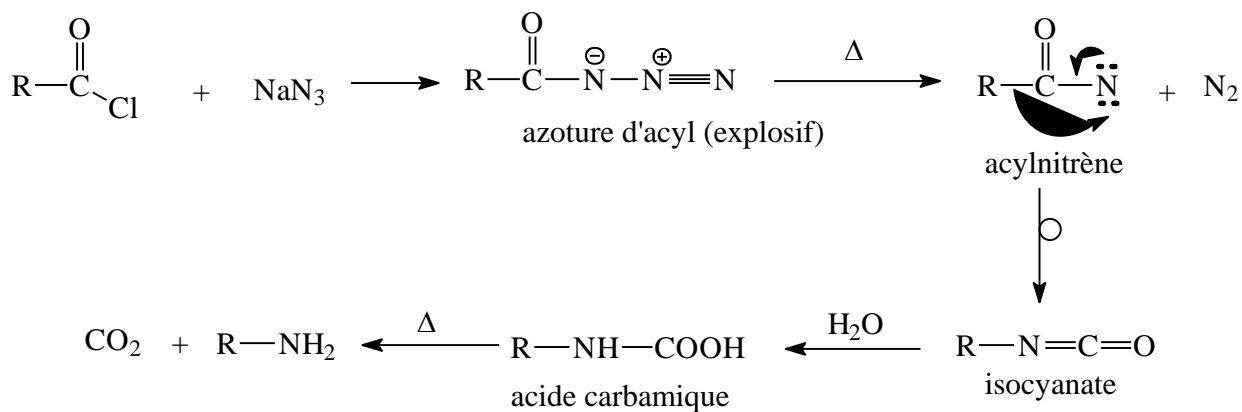
Procédure :



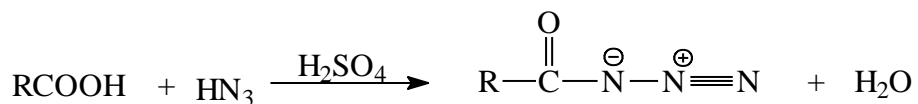
2. Les réactions de Schmidt, Curtus et Hofmann qui consistent en la dégradation d'un acide carboxylique en une amine primaire ayant perdu le C carboxylique.

**Réaction de Curtius****Réaction de Schmidt**

Dans la réaction de Curtius, l'azoture d'acyl perd une mole d'azote sous l'effet de la chaleur pour donner l'acylnitrène. Les étapes suivantes sont identiques à celles de la réaction de Hofmann.



La réaction de Schmidt procède également via l'azoture d'acyl, lequel est formé par une réaction de l'acide carboxylique avec l'acide hydrazoïque HN₃ en milieu acide

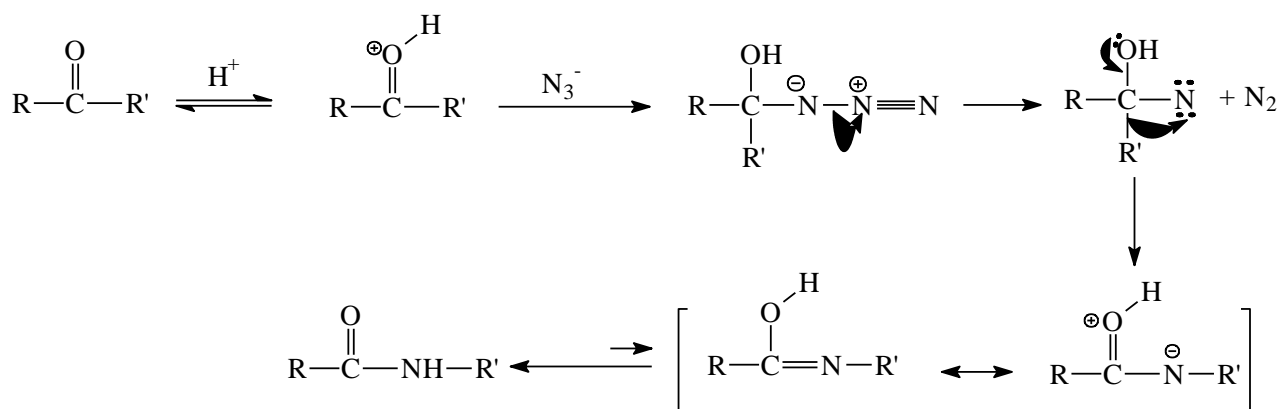


N.B: Les azotures d'acyl sont potentiellement explosifs et leur décomposition est donc dangereuse à mener

Bien que le réarrangement de Hofmann commence avec un amide et que la réaction de Curtius commence avec un halogénure d'acyle et que celle de Schmidt commence avec un acide, les 3 réactions se ressemblent mécaniquement. Dans chaque cas, l'intermédiaire clé est probablement le même, l'acyl nitrene.

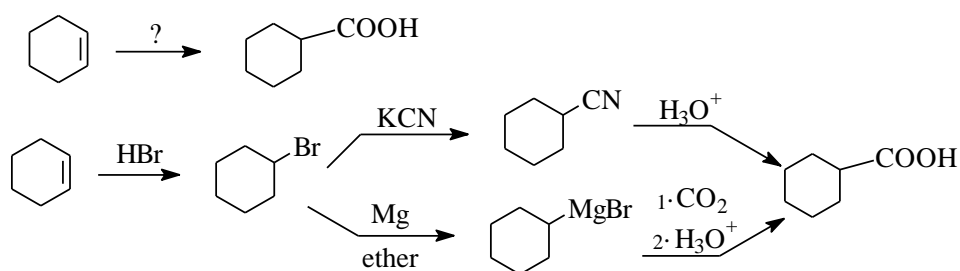
N.B. La réaction de Schmidt, introduite comme une réaction d'acide carboxylique s'applique également aux cétones. C'est une méthode générale pour la conversion des cétones en amides.

Mécanisme probable:



Exemples:

1. Comment convertir le cyclohexène en acide cyclohexane carboxylique



De ces 2 voies il faut noter que le bromocyclohexane est un RX secondaire pouvant subir une substitution nucléophile, mais cette réaction est toujours accompagnée d'une réaction d'élimination conduisant au cyclohexène de départ.

Donc, la 1^{ère} voie utilisant le CN⁻ conduit à des rendements faibles à cause de cette compétition entre les 2 réactions

Pour cela, la méthode adéquate serait de passer par l'organomagnésien

2. Comment convertir le méthylène cyclopentane en β -cyclopentyléthylamine

Procédure :

3. Comment convertir le diméthyl-4,4-cyclohexane méthanol en diméthyl-4,4-cyclohexène

Exercices

Imaginer une méthode permettant les conversions suivantes:

a)

b)

c)

Réponses

a)

b)

Mécanisme de la réaction haloforme

IV.4.3. Concept de protection de groupes

La présence de plusieurs groupements dans une molécule peut compliquer sa synthèse. C'est le cas particulièrement lorsque dans une molécule il y a deux ou plusieurs groupements fonctionnels qui réagissent indistinctement avec le même réactif.

Par exemple, les agents oxydants KMnO_4 , CrO_3 agissent sur les doubles liaisons, la fonction alcool primaire et secondaire et également sur la fonction aldéhyde.

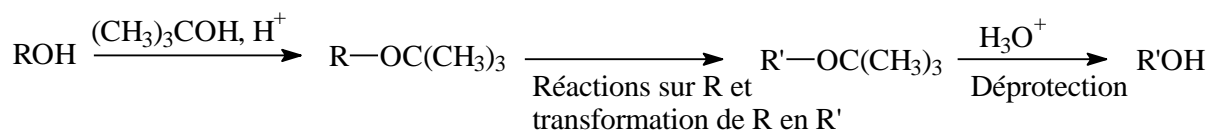
Donc, si une molécule renferme deux ou trois de ces fonctions, elles vont s'oxyder indistinctement et cela ne facilite pas la tâche.

Pour éviter ces complications, les chimistes font appel à des groupes protecteurs c'est-à-dire qu'un groupe fonctionnel est temporairement converti en une forme non réactionnelle (protection / masque) de manière à empêcher son interférence avec des transformations qu'on veut réaliser à un autre endroit de la molécule.

Une fois la transformation désirée réalisée, l'entité fonctionnelle d'origine est régénérée (déprotection).

Exemple: Une des manières de protéger un alcool consiste à en faire un alkyl-tertiobutyléther obtenu facilement dans une réaction catalysée par un acide avec l'alcool tertibutylique

Schéma général de protection et déprotection :



Une autre méthode de protection d'un alcool est l'estérification

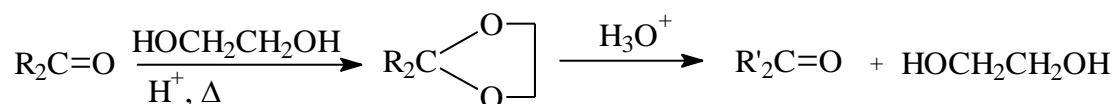
Exemple d'application de ces groupes protecteurs lors de la synthèse d'une hormone sexuelle, la trastostérone à partir d'un dérivé de cholestérol.

Dans l'exemple précédent, les réactifs sont spécifiquement sélectionnés pour ne pas réagir avec la double liaison.

S'il était question de protéger la double liaison c'est-à-dire le rendre inerte il faut le transformer en une forme non réactionnelle mais régénérable dans une étape ultérieure. Cette protection peut consister en une halogénéation transformant la double liaison en halogénure, la double liaison pouvant être régénérée par la poudre en Zn.

Les acétals et les cétals peuvent être utilisés pour protéger les alcools, aldéhydes et cétones.

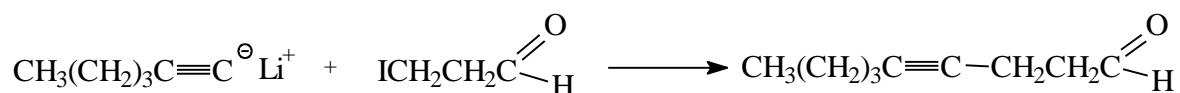
Le composé le plus utilisé dans la protection du groupement carbonyle d'aldéhydes et de cétone est le diol éthylène -glycol qui donne lieu à la formation d'acétals cycliques plus stables que les acétals acycliques



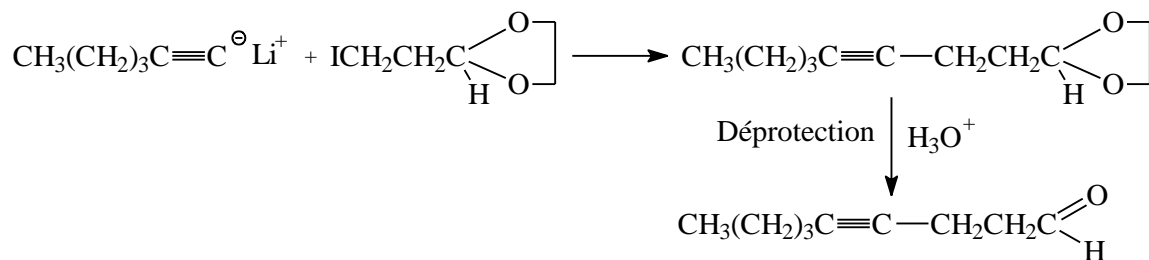
Contrairement aux alcools et autres composés dont ils dérivent, les acétals et les cétals sont stables vis-à-vis des bases fortes, des hydrures ($LiAlH_4$) complexes, des agents oxydants et des réactifs de Grignard.

Néanmoins, contrairement aux esters ordinaires, les acétals et cétals se décomposent facilement en présence d'acide dilué pour restituer l'alcool et les composés carbonyles générateurs/précurseurs.

Exemple:



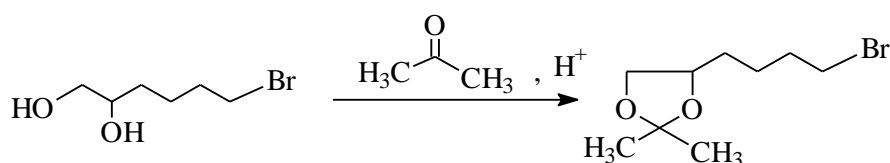
Pour réaliser cette réaction, il faut d'abord protéger le groupement carbonyle de l'iode-3-propanal par l'éthanediol-1, 2 avant de le mettre en contact avec hexynyl-1 de Li. Ainsi l'alkylation de l'anion hexynure est possible.



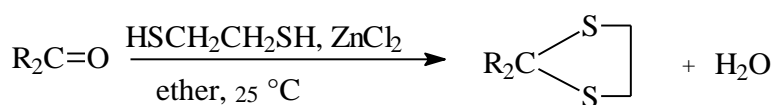
Comme un diol peut servir à protéger une fonction carbonyle alors un composé carbonyle peut être utilisé pour protéger un diol.

Exemple: L'acétone bloque les sites acides des diols vicinaux par acétalisation. La protection des diols sous forme d'acétals par la propanone (acétone) est une réaction importante dans la chimie des glucides.

Schéma de la réaction :



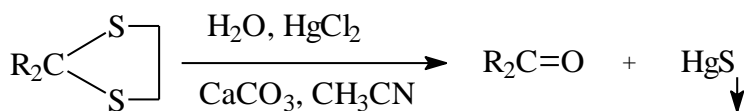
A côté des diols, les thiols peuvent être utilisés pour protéger la fonction carbonyle en formant des thioacétals. Les thiols étant des analogues soufrés d'alcools, ils réagissent avec les aldéhyde et les cétones selon un mécanisme identique; seulement à la place de la catalyse par le proton, on utilise un acide de Lewis tel que BF_3 ou ZnCl_2 .



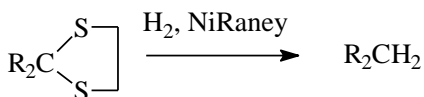
Remarque:

- Les dérivés soufrés sont plus stables dans un acide dilué alors que ce milieu hydrolyse les acétals ordinaires. Cette différence de réactivité peut être exploitée en synthèse lorsqu'il est nécessaire de différencier deux groupes carbonyles différents dans une molécule.

L'hydrolyse des thioacétals est réalisée par HgCl_2 en solution d'acétonitrile. La force motrice de la réaction étant la précipitation des sulfures mercuriques.

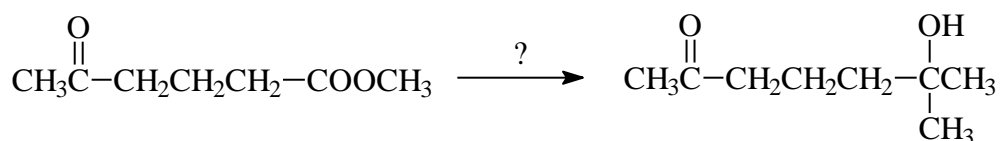


- Les thioacétals peuvent être désoufrés suite à l'hydrogénation catalysée au NiRaney, fournissant l'hydrocarbure correspondant donc la formation d'un thioacétal suivie de la désulfuration permet de transformer un groupe carbonyle en méthylène.

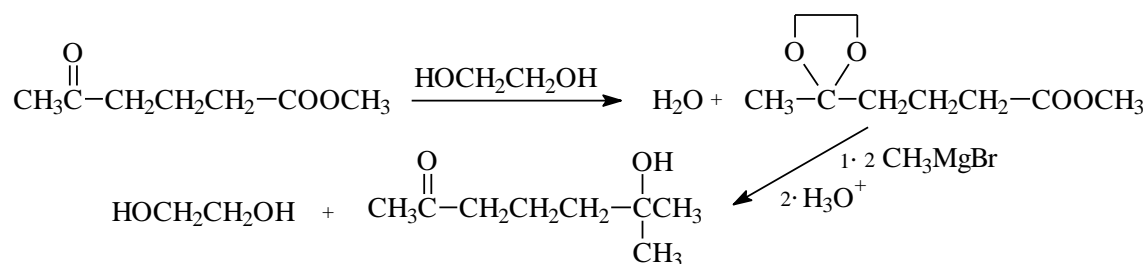


Exemples

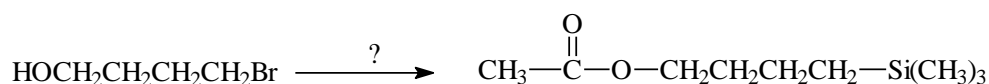
1) Comment convertir l'oxo-5-hexanoate de méthyle en hydroxy-6-méthyl-6-heptanone-2.



A première vue, il suffirait de faire réagir un grignard de méthyle avec l'ester ensuite l'hydrolyse pour obtenir un alcool. Mais, pour faire cette réaction il faudrait d'abord protéger le groupe carbonyle. Ainsi le schéma de réactions serait le suivant:

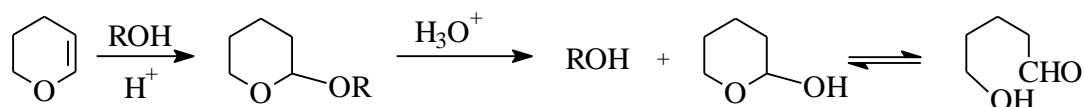


2) Comment transformer le bromo-4-butanol-1 en acétoxy-1-triméthylsilyl-butane



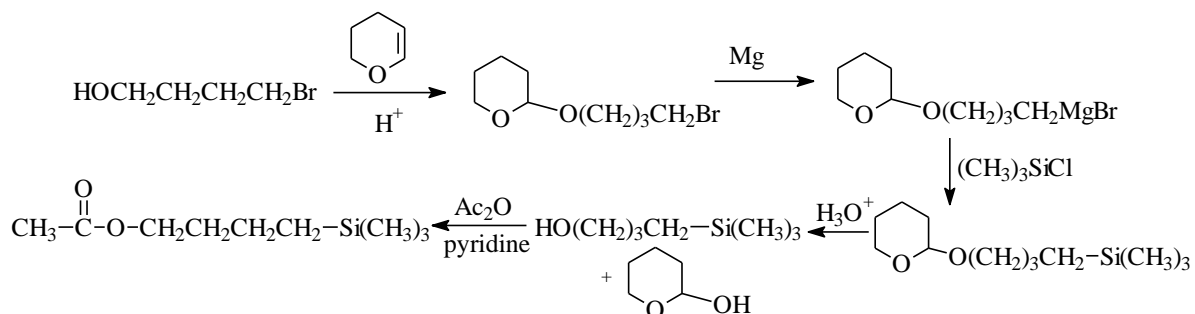
Il est impossible de transformer un bromo-alcool en grignard parce que ce dernier, une fois, formé réagirait avec H de l'OH pour donner l'alcane correspondant. Il pourrait y avoir des réactions inter moléculaires ou intramoléculaires.

Pour pouvoir faire la transformation voulue, il va falloir protéger la fonction hydroxyle avant de convertir l'halogénure en réactif de Grignard. On pourrait penser à l'acétylation du groupement hydroxyle, mais là aussi, il y a incompatibilité de la fonction ester et le Grignard. Pour résoudre ce problème, on peut utiliser la dihydropyrane, qui est un éther énolique cyclique disponible dans le commerce, pour protéger cette fonction alcool.



Cette réaction est catalysée par un acide et le produit formé est un acétal. La fonction alcool est ensuite régénérée par hydrolyse en milieu acide.

Ainsi, le schéma complet de la conversion serait le suivant



Exercices

1)

Solution :

Processus: Protéger la fonction aldéhyde par l'éthanediol-1, 2 ensuite opérer une réduction, par un agent réducteur de l'ester.

2)

Résolution

a)

b) On peut utiliser un agent oxydant spécifique au groupement carbonyle: le réactif de Tollens: Ag_2O , OH^-

IV.5. Transformation des groupements fonctionnels simples des composés aromatiques

En général, l'introduction des substituants fonctionnels sur les noyaux à romantique de même que leur transformation exige l'emploi de réactions différentes de celles que nous venons de développer pour les composés aliphatiques.

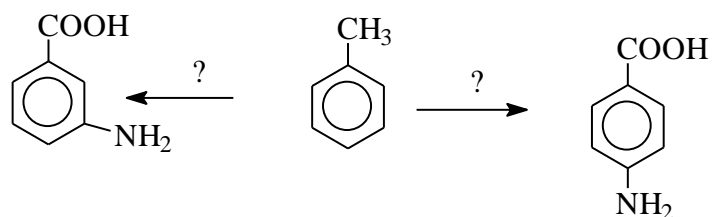
En effet, les RX aliphatiques (les bromures en particulier) sont utilisés dans la synthèse à cause de leur réactivité dans les substitutions nucléophiles. Néanmoins, les bromures aromatiques sont inertes dans ces types de réaction, si bien que pour les conduire, il faut que le noyau benzénique soit fortement activé par un groupe électrocapteur puissant en position ortho ou para.

Par exemple: Le substituant le plus couramment utilisé, en synthèse aromatique, est le groupement amine primaire (NH_2). Ce dernier est introduit par nitration suivie de réduction. Ce groupement amine est doublement intéressant:

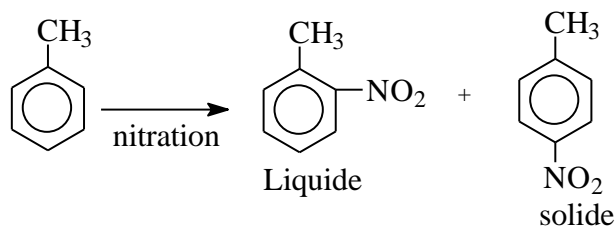
- Il active le noyau de départ et
- Après diazotage, il peut être remplacé par une série d'autres groupements OH^- , H , CN^- , Br^- , Cl , I ,.....

A première vue, le remplacement de NH_2 par H n'a pas d'intérêt mais en réalité cette réaction permet la synthèse des composés ayant des substituants dans des positions inhabituelles. Dans ce cas, le groupement amine permet d'orienter les substituants ultérieurs puis éliminé ensuite.

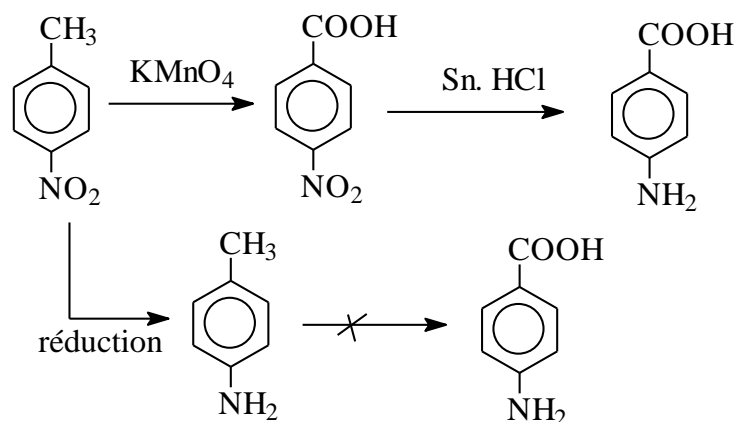
➔ Exemple 1:



Il faut remarquer ici que la nature de l'isomère à obtenir dépend de l'ordre des opérations à effectuer.

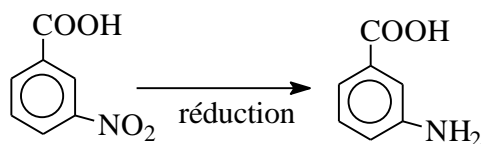


Comme les deux produits se trouvent dans des états physiques différents, on peut facilement les séparer. Ensuite, par oxydation du composé solide puis réduction on obtient le produit voulu selon le schéma suivant:



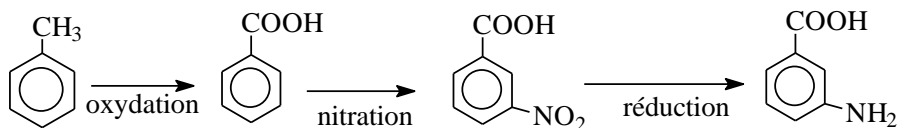
Cette 2^{ème} voie n'est pas à utiliser parce que le groupe NH₂ est très activant si bien que l'oxydation risque de détruire le noyau benzénique au lieu d'oxyder le groupement méthylique.

De même la réduction du composé *m*-nitrotoluène donnerait l'acide *m*-aminobenzoïque



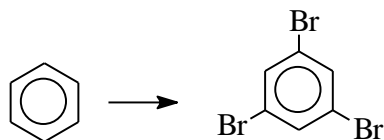
Mais, le problème n'est pas à ce niveau, mais plutôt à la fixation du groupement nitro en position méta à partir du toluène.

Pour cela, il faut changer la séquence des réactions et commencer par l'oxydation et non la nitration du toluène. Ainsi, on obtient l'acide benzoïque dont le groupe carboxylique oriente en position méta. D'où la séquence de réactions suivante:



N.B: La séquence des réactions est déterminante des produits à obtenir

➤ **Exemple 2:** Synthèse du tribromo-1, 3,5- benzène à partir du benzène

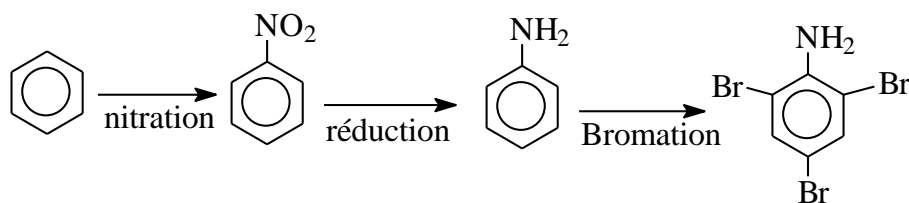


A 1^{ère} vue, il suffirait de faire une bromation. **Faux!!**

Etant donné que le brome oriente en *ortho* et *para*, une simple bromation, du noyau benzénique, ne conduirait pas au produit recherché. Le problème revient donc à pouvoir faire entrer les 3 bromes sur le noyau dans les positions méta l'un par rapport à l'autre; ce qui est contre l'évolution d'une bromation normale.

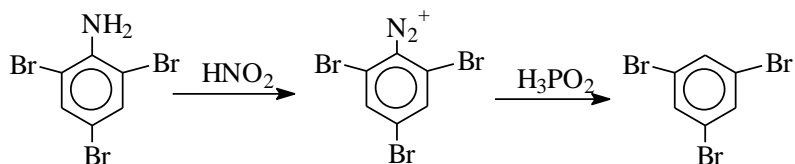
L'orientation des atomes de brome en position *métra* l'un par rapport à l'autre ne serait possible que si on a un groupe puissamment orienteur en position *ortho* et *para* (comme-NH₂, OH) déjà fixé sur le noyau.

Dans ce cadre, le groupe NH₂ est souvent très utilisé (schéma suivant)

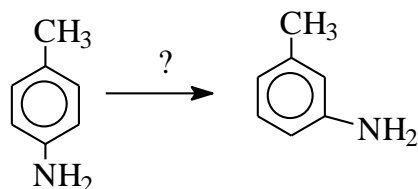


Maintenant que les Br sont placés, la question ou le problème qui se pose est de pouvoir éliminer le groupement NH₂ pour, enfin, obtenir le composé désiré.

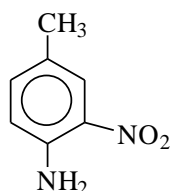
A ce niveau, la réaction de diazotation est mise à profit:



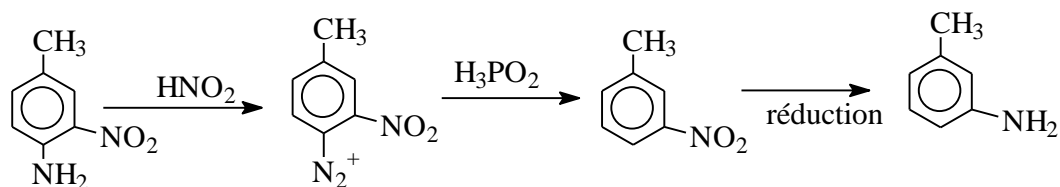
⇒ **Exemple 3:** Comment convertir la *p*-toluidine en *m*-toluidine



On peut penser que l'intermédiaire, à un moment donné, de la transformation sera du type:



Une fois cet intermédiaire obtenu, il faudra éliminer le groupement NH_2 par diazotage en le transformant en sel diazonium selon le schéma suivant:

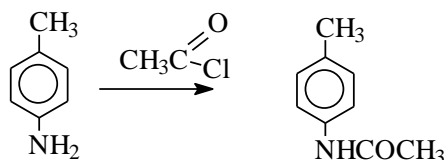


Maintenant il faut se demander si l'obtention de l'intermédiaire de départ en question ne présente pas d'embûches/obstacles.

Malheureusement, en s'y penchant de près, on constate effectivement que son obtention présente un risque d'oxydation du benzène par l'agent nitrant généralement utilisé ($\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$).

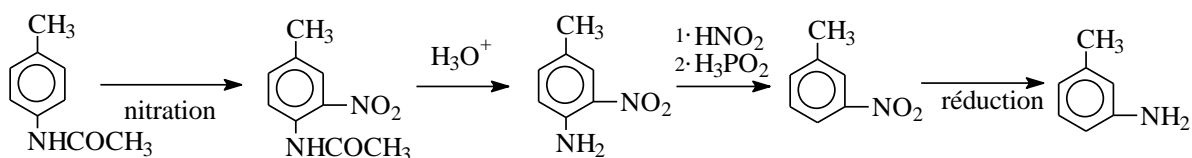
Pour éviter ce problème, on fait la nitration du *p*-toluidine par une voie indirecte c'est-à-dire commencer par diminuer l'effet activant du groupe amine par acétylation, par exemple, avant la nitration.

1° Acétylation du *p*-toluidine



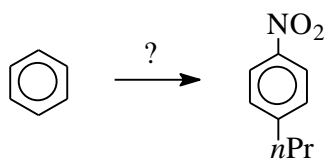
Ainsi l'effet électrodonneur du groupe amine est modulé par le groupement carbonyle de l'acétyle

Comme le groupement méthyle et le groupement acétamido- orientent tous les deux en *ortho* et *para*, on se demande lequel des deux groupements remporte dans l'orientation du groupement nitro lors de la nitration. Cependant, cette difficulté est résolue par la force d'activation de ces deux groupes. Celui possédant une plus grande force d'activation sur celui moins activant or nous savons que le groupe acétamido est plus actif que le groupe – CH₃. On aura donc le schéma suivant:



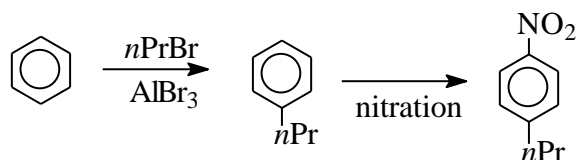
Conclusion: Le groupe amine sur le noyau benzénique permet d'avoir des substitutions dans des positions inhabituelles.

➤ **Exemple 4:** Comment convertir le benzène en *p*-nitro-*n*-propylbenzène



Si on commence par la nitration, le nitrobenzène obtenu est désactivant face à la réaction de Fiedel-Craft et de surcroît orienterait l'alkyle en position *mé*ta donc cette voie n'est pas la bonne

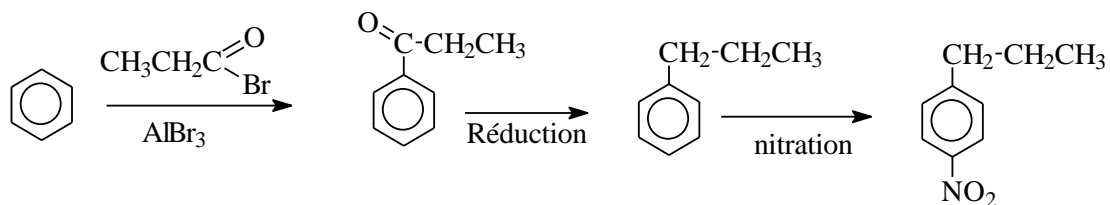
- Commençons par l'alkylation suivie de la nitration et là on obtiendrait en grande partie le produit voulu, étant donné que la position *ortho* serait désavantagé par l'encombrement stérique du groupement *n*-propyle.



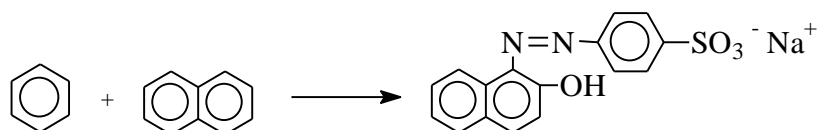
Cependant, cette voie présente des inconvénients!

- Passage par formation d'un carbocation primaire donc risque de réarrangement et formation d'un mélange de produit
- Risque de polyalkylation

Pour éviter l'alkylation directe, on procède par l'acylation dont le groupement acyle désactive le noyau plutôt et qui ne présente pas de risque de réarrangement ni de formation à 1 mélange de produit.

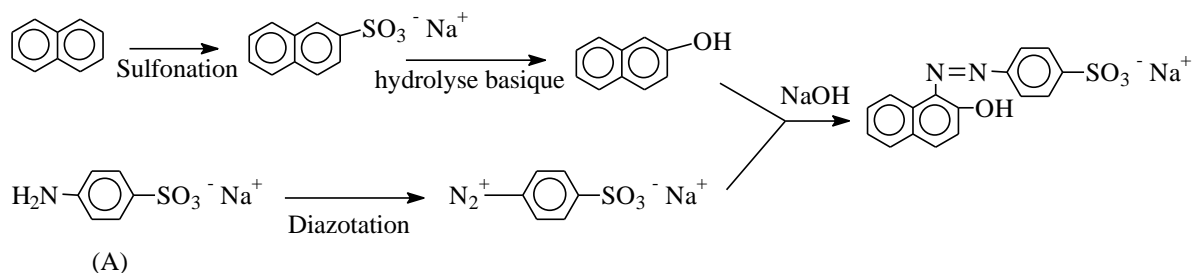


➔ **5^{ème} Exemple :** Comment synthétiser l'orange II (colorant benzoïque) à partir du benzène et du naphthalène

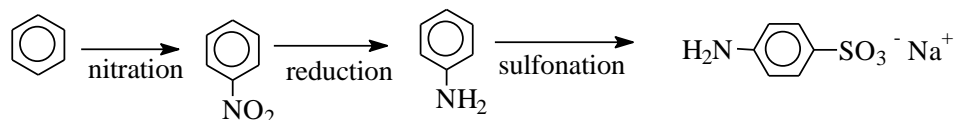


Comme le groupe $-\text{OH}$ est en position *ortho* par rapport au groupe azo, cela suggère que ce composé pourra être préparé par couplage d'un sel de diazonium avec du phénol en milieu basique.

Le β -naphthol subit facilement des réactions de substitution sur le C_1 et ce naphthol s'obtient à partir du naphthalène par fusion alcaline

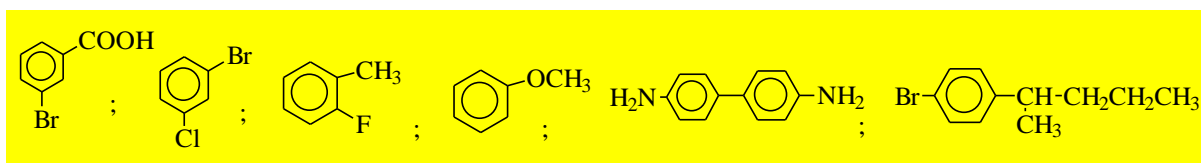


Pour avoir l'intermédiaire (A) à partir du benzène, il faut faire ces réactions



Exercices

Prévoir/ Imaginer une méthode de synthèse des composés suivants :



IV.6. Synthèse de chaînes carbonées via les intermédiaires carbonioniques:

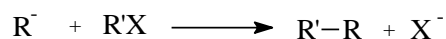
Alkylation de carbanions

Lorsqu'on veut synthétiser de grosses molécules organiques à partir des petites, l'étape critique, la plus difficile est celle de pouvoir créer une nouvelle liaison C-C, bien que l'on sait/connaît beaucoup de réaction pour le faire soit:

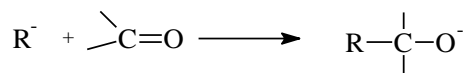
- via les radicaux libres
- via les carbènes
- via les intermédiaire carboniums

Dans ce domaine, les réactions les plus exploitées sont celles qui impliquent l'intervention de carbanions. Ces réactions sont groupées en 3 catégories:

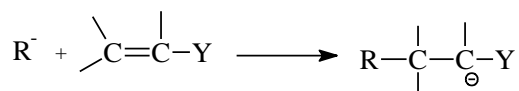
1° Substitution d'halogène, ou tout autre groupe sortant, par un carbonion



2° Addition d'un carbonion à un carbonyle



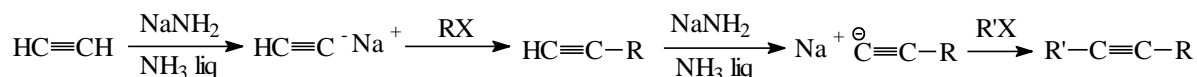
3° Addition d'un carbonion à une double liaison activée c'est-à-dire polarisée/ la présence d'un substituant électrocapteur qui facilite l'addition d'un nucléophile.



IV.6.1. Substitution d'un halogène (ou tout groupe sortant) par un carbanion

☞ En faisant réagir un groupement acétylénique avec l'amidure de Na en présence de NH_3 liquide, il se produit facilement un sel de Na. Ces sels sont de bons nucléophiles qui réagissent facilement avec les halogénures d'alkyles pour produire des alcynes internes correspondants.

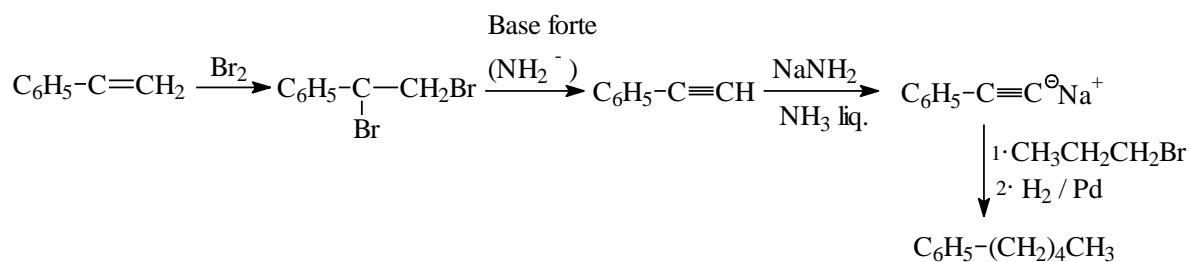
Exemple :



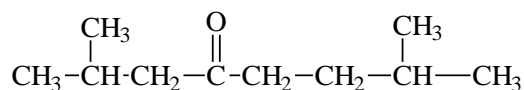
Applications

1) Comment transformer le styrène en pentylbenzène

Stratégie: Pour effectuer la réaction, il faut d'abord transformer le styrène en phényl acétylène, qui est ensuite alkylé en milieu basique puis l'acétylène interne obtenu est hydrogéné.



2) Proposer une méthode de synthèse du diméthyle-2,7-octanone-4 à partir des réactifs ne contenant pas plus de 4 atomes de Carbone



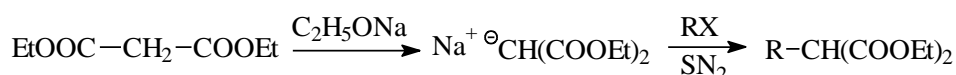
3) Synthétiser le composé phenyl-4- butyne-2 à partir du toluène, de l'acétylène et du méthanol

☞ D'autres voies couramment utilisées pour créer des carbonions sont les méthodes connues sous le vocable de "**Synthèse de l'ester malonique**" et "**Synthèse de l'ester acéto-acétique**"

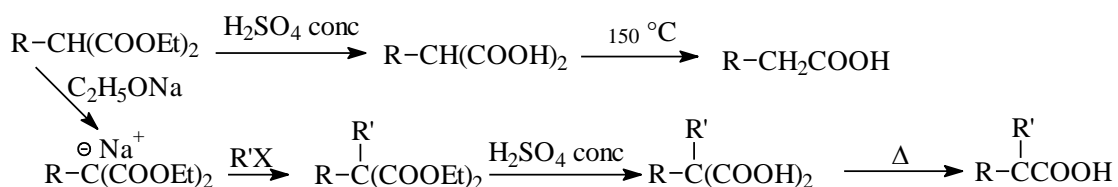
En fait, ces deux esters présentent un point commun: les carbanions qui en résultent sont stabilisés par la résonance qui s'établit entre la paire d'électrons libres du carbanion et les fonctions carbonyles adjacentes.

Schéma de la réaction de synthèse de l'ester malonique

Le diéthylmalonate est transformé par l'éthoxyde de Na en son sel sodique



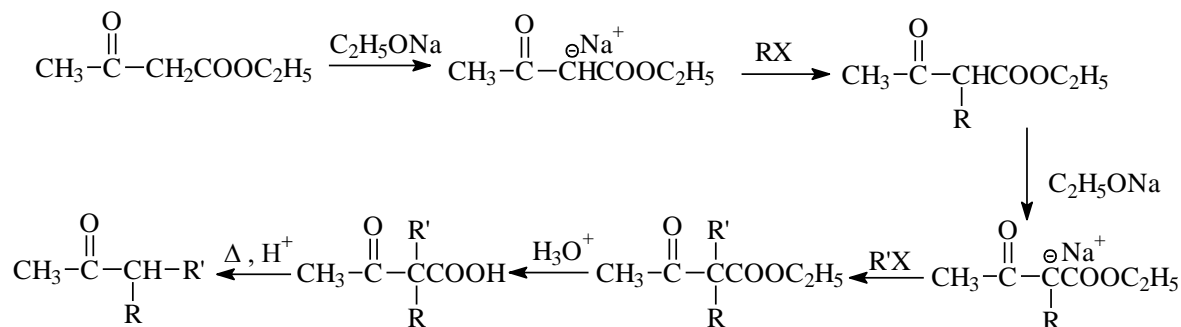
L'ester d'alkylmalonate obtenu peut être hydrolysé en milieu acide en acide alkyl malonique pouvant être facilement décarboxylé par chauffage au dessus de 150°C en présence de H₂SO₄ conc. en acide alkylacétique.



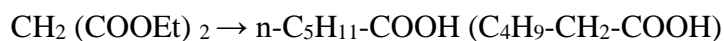
Conclusion: Ce schéma permet d'obtenir toute une variété d'acides carboxyliques; il suffit de bien choisir le groupement alkyl de l'halogénure d'alkyle.

Il en est de même pour *l'ester acéto-acétate*

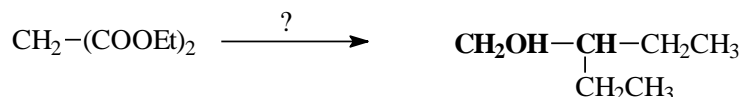
Schéma des transformations :



Exercice 1: Comment synthétiser l'acide caproïque ou acide hexanoïque) via la méthode de synthèse de l'ester malonique.

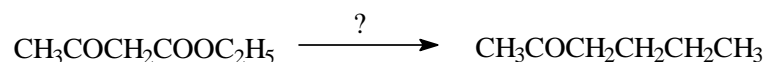


Exercice 2: Synthétiser le composé ethyl-2-butanol-1 à partir de l'ester malonique et d'autres composés comprenant au maximum 4 atomes de carbone



La partie en gras de la structure à synthétiser provient de l'ester malonique

Exercice 3: Proposer une voie de synthèse de l'hexanone-2 à partir de l'ester acéto-acétique et d'autres composés ne contenant pas plus de 4 atomes de carbone.



Exercice 4: Comment obtenir l'acide diméthyl-2, 4-pentanoïque par la méthode de la synthèse de l'ester malonique

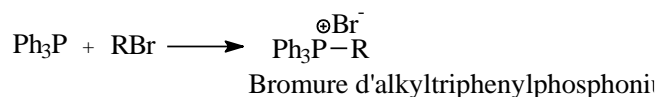
Exercice 5: Comment obtenir le méthyl-4-pentanone-2 (3 voies sont possibles, laquelle est plus efficace ?)

IV. 6. 2. Réactions d'addition des carbanions au carbonyle

a. Les réactifs de Grignard, nous avons vu qu'ils sont capables pour la synthèse des alcools

b. Le réactif de Wittig ou ylure de phosphonium ou encore phosphorane

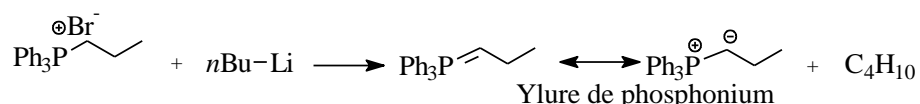
Les halogénures d'alkyls réagissent avec le triphényl phosphine via une S_N2 pour donner des sels cristallins phosphoniums



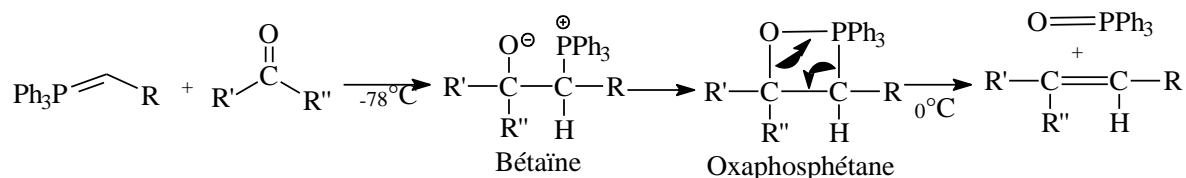
N.B: Les phosphines sont de bons nucléophiles et bases faibles, si bien que les réactions compétitives d'élimination ne sont pas importantes. Par conséquent, la plupart d'halogénures d'alkyls primaires et secondaires donnent de bons rendements en sels phosphoniums.

Le proton du groupement alkyl R adjacent au phosphore positivement chargé est modérément acide ($pK_a=35$) et peut être pris/capté par des bases fortes tel que *n*-BuLi ou NaH (hydrure de Na) pour donner un composé neutre dénommé Ylure de phosphonium ou phosphorane

Exemple:



Les ylures réagissent rapidement avec les aldéhydes et cétones, même à -80°C pour donner des produits neutres appelés oxaphosphétanes.



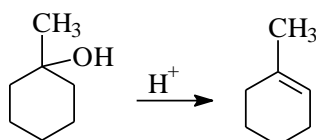
N.B: Les oxaphosphétanes sont stables en solution à -80°C , mais se décomposent par chauffage en alcènes et oxyde de triphénylphosphine.

La réaction entre l'ylure de phosphonium avec les aldéhydes et cétones portent le nom de **Réaction de Wittig**. C'est une méthode très utile pour la synthèse d'alcènes

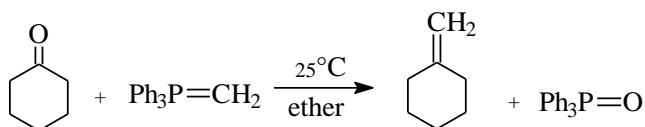
Remarques:

* Avec cette réaction, on produit des alcènes dont la position de la double liaison est définie. Ainsi on peut synthétiser des alcènes instables thermodynamiquement et inaccessibles par la méthode de déshydratation des alcools.

Exemple: Cas de la synthèse du méthylène-cyclohexane. Il pourrait provenir du méthyl-1-cyclohexanol. Cependant, en milieu acide, il y aura la réaction suivante:



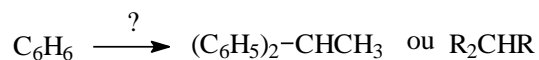
L'isomère le moins stable peut être préparé à partir du cyclohexanone par la réaction de Wittig



** Tous les réactifs de Wittig s'additionnent préférentiellement au carbonyle aldéhydique et cétonique même en présence des groupes esters ou carboxylique

Applications de ces différentes méthodes de synthèse.

➔ 1° Comment synthétiser le diphenyl-1,1-éthane à partir du benzène?



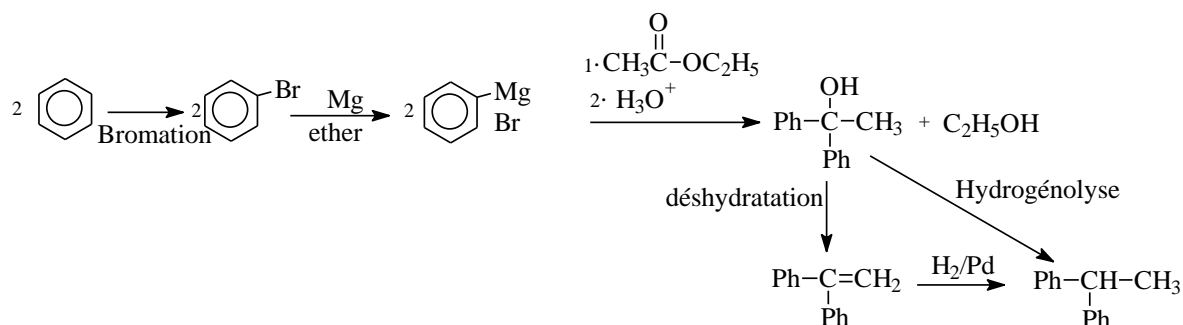
Ce produit peut être considéré comme pouvant provenir de la déshydratation d'un alcool du type $\text{R}'\text{R}_2\text{COH}$, qui, dans le cas précis donnerait l'alcène diphenyl-1,1-éthylène qui s'hydrogénerait catalytiquement à son tour pour donner le produit attendu.

Or, l'alcool tertiaire, dans lequel au moins deux des substituants du carbone carbinolique sont identiques, se prépare mieux via la réaction de Grignard sur un ester.

Pour le cas présent, l'alcool nécessaire serait facilement obtenu à partir du bromure de phényle magnésium et d'un ester de l'acide acétique comme l'acétate d'éthyle.

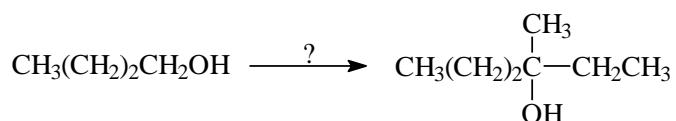
N.B. Les deux substituants identiques du carbinol proviennent du réactif de Grignard.

Schéma de cette réaction :



L'alcool tertiaire formé est du type benzylique et ces alcools peuvent subir directement l'hydrogénolyse pour former l'hydrocarbure correspondant. **L'hydrogénolyse** est une réaction spécifique aux alcools benzyliques lorsqu'ils réagissent avec de l'hydrogène en présence de Pd et une petite quantité d'acide perchlorique (HClO₄).

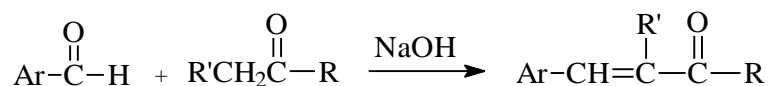
- 2°. Proposer des méthodes de synthèse du méthylène-3-cyclohexène à partir de (a) cyclohexène-2-one et (b) du bromo-3-cyclohexène en se servant de la réaction de Wittig
- 3°. Proposer une méthode de synthèse de la diènone, octadiène-5, 7-one-2 à partir du bromo-5-pentanone-2 et du propène.
- 4°. Comment convertir l'alcool *n*-butylique en méthyl-3-hexanol-3



c. Formation de composés carbonyles α , β -insaturés

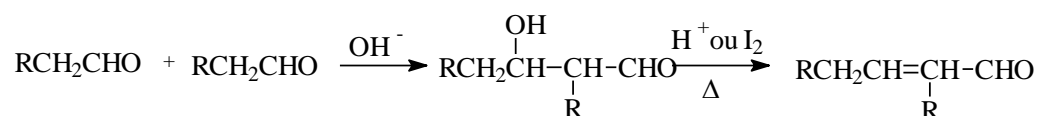
Ces composés se forment dans une réaction de condensation sous catalyse basique, qui est une réaction très exploitée en synthèse organique.

La condensation s'opère entre un groupement carbonyle d'un aldéhyde ou d'une cétone avec un groupement méthylène activé d'un autre aldéhyde ou d'une autre cétone. Comme catalyseur, on utilise des bases telles que NaOH, EtONa, NaNH₂. Enfin de compte, on forme des composés carbonyles α , β -insaturés.

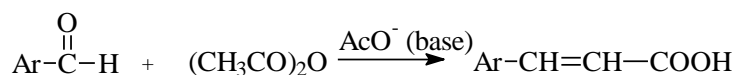


Les groupes carbonyles des aldéhydes se condensent plus facilement que ceux des cétones. De plus, les aldéhydes aromatiques sont particulièrement intéressants puisque ne possédant plus d'hydrogène en α du carbonyle, ils ne peuvent pas se comporter comme des énolates; ce qui évite une self condensation.

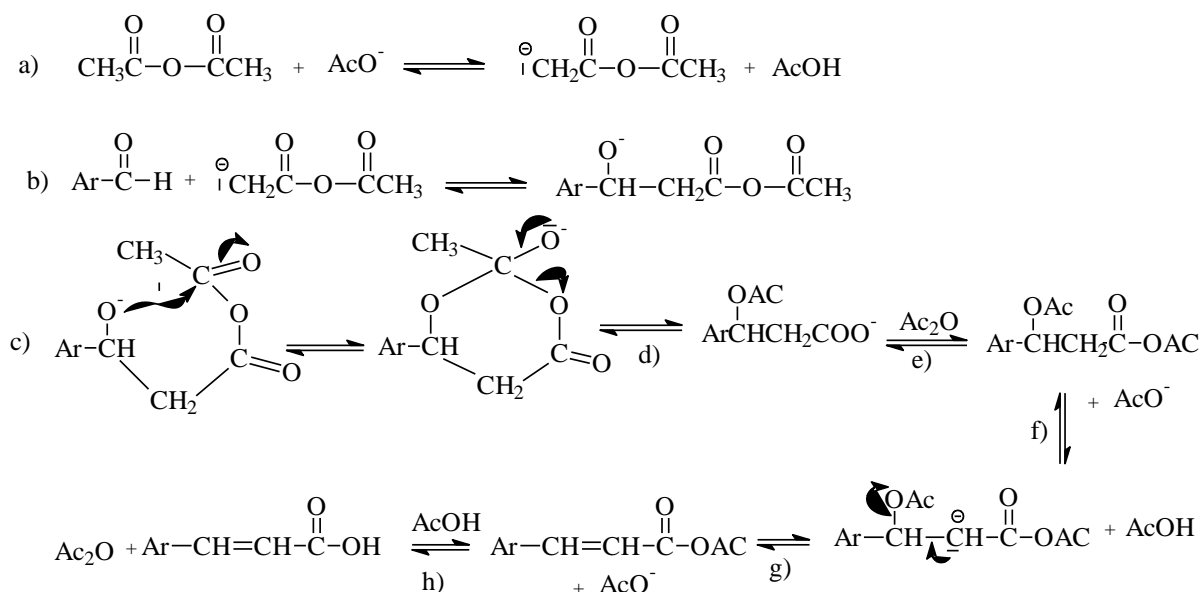
Dans le cas des composés carbonylés aliphatiques, il est nécessaire de travailler en milieu faiblement basique pour préparer l'intermédiaire aldolique. On chauffe ensuite cet intermédiaire en présence d'une trace d'iode ou d'acide pour le déshydrater selon le schéma suivant :



Notons que la **réaction de Perkin**, dans laquelle un aldéhyde aromatique est chauffé avec un anhydride d'acide et le sel carboxylate correspondant ressemble à la condensation aldolique précédente. C'est en effet, une réaction de condensation catalysée par une base, dans laquelle l'ion énolate de l'anhydride sert d'intermédiaire. L'anion carboxylate sert de base catalyseur

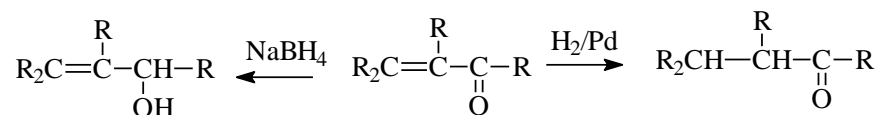


Le mécanisme de cette réaction serait le suivant :



Ces composés carbonylés α , β - insaturés sont des intermédiaires utiles qui permettent de pouvoir synthétiser beaucoup d'autres composés.

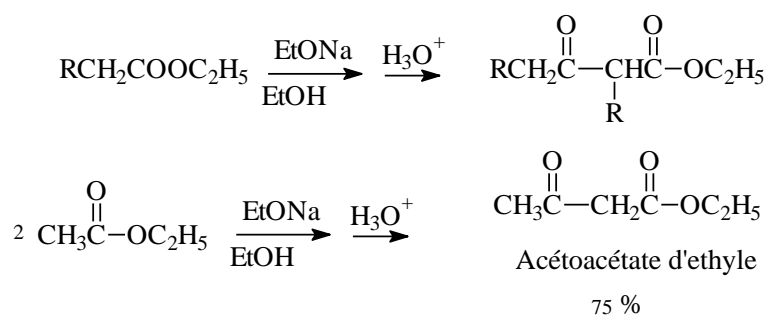
Exemple: les doubles liaisons oliféniques peuvent être réduites sélectivement par hydrogénation ou encore par le réactif hydrure (LiAlH_4), le groupement carbonyle peut être sélectivement réduit.



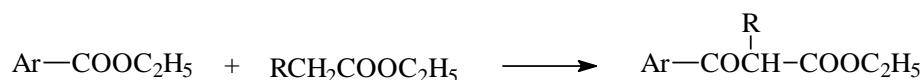
d. Formation de β -cétoester: réaction d'un énolate d'ester avec un carbonyle d'un autre ester.

C'est aussi une réaction très exploitée en synthèse organique: Condensation de Claisen
Dans cette réaction, l'anion ester se condense avec une molécule ester non ionisé pour donner un β -cétoester :

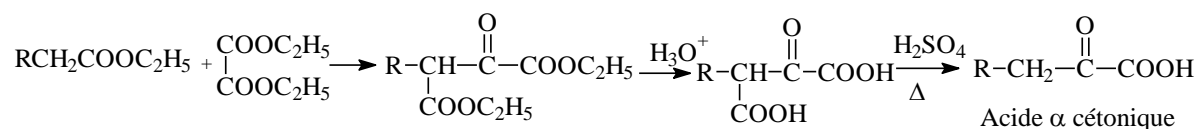
d. 1. Condensation bimoléculaire d'ester ayant un groupement méthylène activé:



d. 2. Condensation d'un ester n'ayant pas de groupement méthylène activé avec un autre ester ayant ce groupement méthylène.

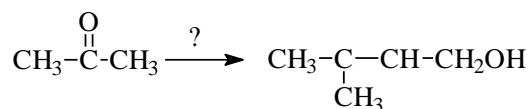


d. 3. Condensation particulière de l'oxaloacétate avec un ester à groupement méthylène activé : synthèse d'acide α -cétonique.

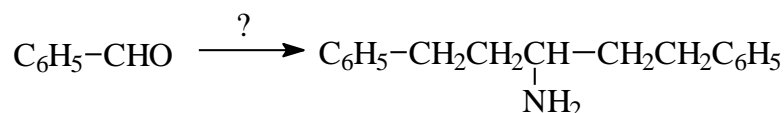


La présence de ces deux groupements carbonyles voisins/ adjacents fait que la molécule soit particulièrement activée permettant ainsi d'autres types de synthèse.

➔ **Application 1.** Comment convertir l'acétone en méthyl-3-butène-2-ol-1

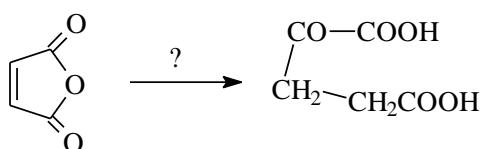


⇒ 2. Comment transformer le benzaldéhyde en diphenyl-1, 5-amino-pentane?



⇒ 3. Comment synthétiser le méthyl-4-heptène-6-one-3 à partir de réactifs n'ayant pas plus de trois atomes de carbone chacun.

⇒ 4. Préparer l'acide α -cétoglutarique à partir de l'anhydride maléique



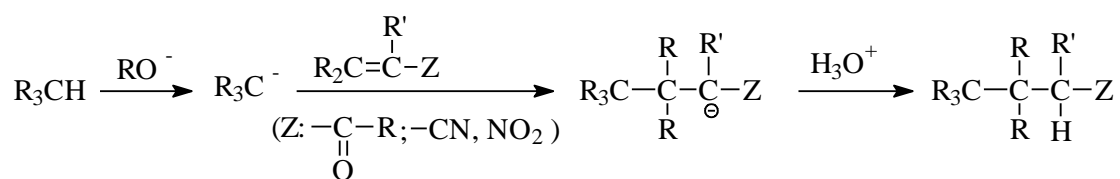
N.B. Il faut utiliser l'oxaloacétate en faible quantité pour éviter qu'il ne s'additionne aux deux groupes méthylène de l'acide succinique.

IV.6.3. Addition d'un carbanion à une double liaison activée

⊙ Réaction de Michael

C'est une réaction souvent exploitée pour créer de nouvelles liaisons C-C. Elle consiste en une addition 1,4-d'un carbanion stabilisé sur un carbonyle α , β -insaturé ou encore sur un nitrile α , β -insaturé ou sur un composé nitro α , β -insaturé. Cette réaction constitue une des meilleures méthodes dans la formation de nouvelles liaisons C-C.

Le schéma général de la réaction :



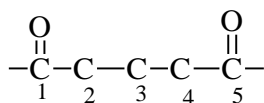
Le composé à hydrogène actif, c. à. d celui qui fournit le carbanion, est parfois appelé donneur et le composé insaturé est accepteur. Les réactions d'addition de Michael les plus

utilisées en synthèse sont celles dans lesquelles un donneur hautement acide (exemple un composé β carbonylé) s'additionne à un accepteur approprié en présence d'une base telle l'éthoxyde de Na, l'amine secondaire (base faible) ou l'hydroxyde.

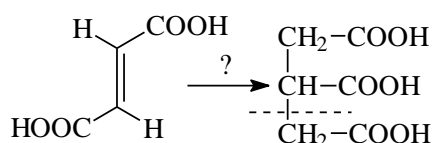
Les donneurs et accepteurs les plus communément utilisés dans ces réactions sont:

Donneurs	Accepteurs
$\text{CH}_2(\text{COOEt})_2$	$\text{CH}_2=\text{CHCOOEt}$
$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOEt}$	$\text{CH}_2=\text{CHCN}$
$\text{NC}-\text{CH}_2\text{COOEt}$	$\text{CH}_2=\text{CHCOCH}_3$
CH_3-NO_2	$\text{CH}_2=\text{CHCHO}$

Lorsqu'on a une synthèse à réaliser, on pense à la réaction de Michael dès que le produit recherché contient des groupes attracteurs d'électrons séparés par une chaîne de trois atomes de carbone. Le cas classique est celui où le donneur et l'accepteur sont des composés carbonylés puisque dans ce cas le produit d'addition de Michael est composé -1, 5-dicarbonylé du type suivant.



Exemple 1. Imaginez une méthode simple de synthèse de l'acide propanetricarboxylique-1, 2, 3 à partir de l'acide fumarique.

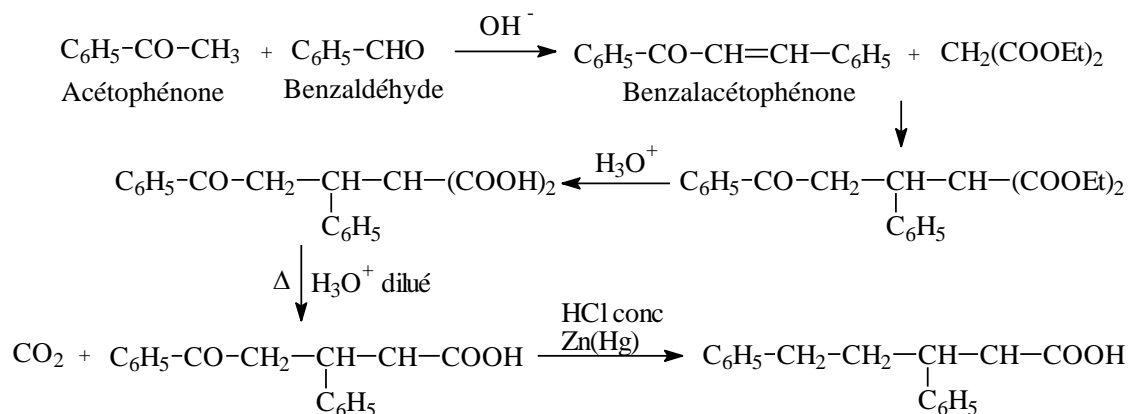


En considérant le produit à synthétiser, on voit qu'on peut appliquer la réaction de Michael. Il suffit de scinder la molécule en deux parties pour avoir un donneur et un accepteur qui sont respectivement l'acide acétique/ malonate d'éthyle et l'acide fumarique, sous leurs formes estérifiées.

L'acide fumarique est d'abord converti en son ester fumarate d'éthyle comme suit :



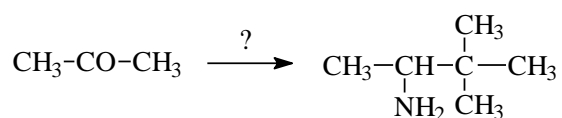
Le malonate de diéthyle est préféré à l'acide acétique parce qu'il est plus réactionnel. Ainsi le schéma complet de cette conversion est le suivant:



IV. 7. Utilité synthétique des réarrangements carboniques

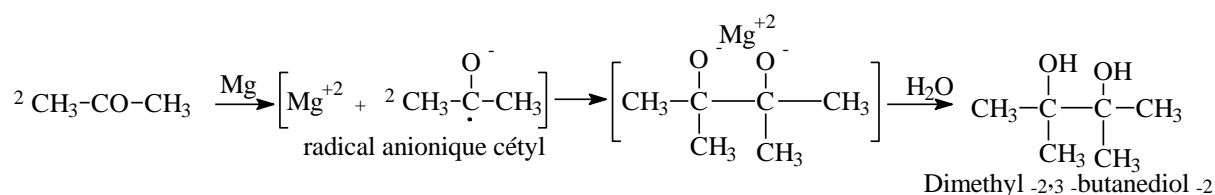
IV.7.1. Réarrangement pinacolique

Partons de la synthèse de l'amino-2- diméthyle-3, 3- butane à partir de l'acétone.



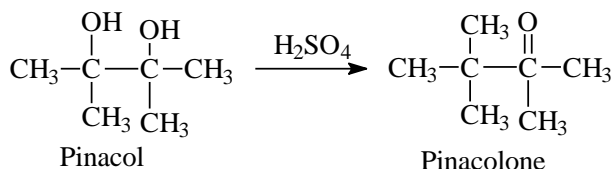
En observant le produit à synthétiser, on a une amine primaire qui peut être obtenu facilement par réduction de l'oxime de la cétone correspondante. Et pour le cas présent, cette cétone serait le diméthyl-3,3-butanone-2 ou pinacolone. Or ce dernier s'obtiendrait à partir du pinacol, lui-même provenant de la réduction de l'acétone par l'amalgame de Mg suivie d'une hydrolyse.

Le schéma de la réaction:

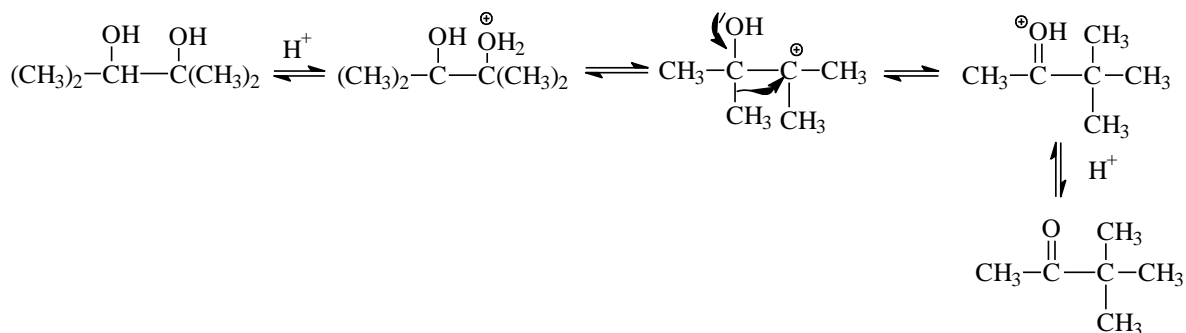


Cette partie du schéma de la synthèse correspond à une dimérisation réductrice des cétones qui sert à la préparation de quelques diols-1, 2 symétriques. L'agent réducteur est généralement un métal électropositif tle que le Na ou le Mg. Cette réaction se déroule par transfert électronique du métal à la cétone pour produire un cétyl ou un anion radicalaire. La dimérisation des deux anions radicalaires conduit au dianion du diol-1, 2, qui est ensuite hydrolysé dans une étape suivante en diol lui-même.

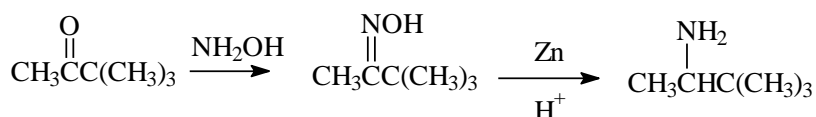
Comme le diol produit à partir de l'acétone porte un nom commun « pinacol ». Cette réaction porte le nom de réaction pinacolique. La déshydratation des diols-1, 2 sous catalyse acide est fréquemment accompagnée par un réarrangement du squelette carbonée. Ainsi, le pinacol se réarrange en milieu d'acide sulfurique pour donner la cétone *t*-butyl-méthylcétone ou pinacolone.



Le mécanisme de cette réaction de réarrangement pinacolique implique une transposition ou déplacement-1, 2 du groupement méthyle avec son doublet d'électrons vers le carbone adjacent déficient en électrons. La force motrice pour ce réarrangement provient de la formation d'un ion oxonium stable.

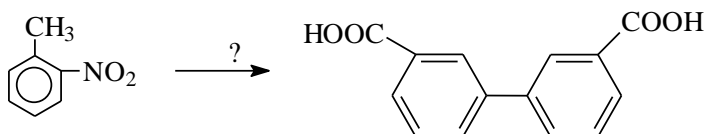


Après formation de la cétone voulue, on la fait réagir avec l'hydroxylamine.



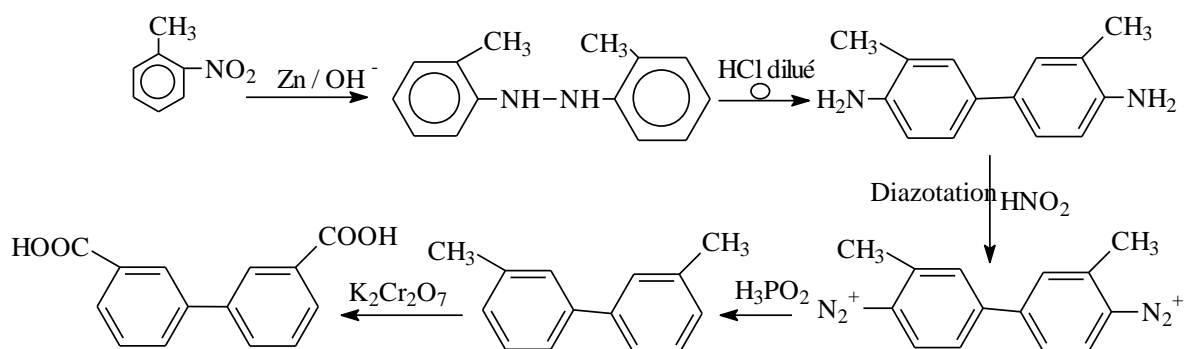
IV. 7. 2. Réarrangement benzénidique

Illustrons cela par la conversion de l'*orthonitrotoluène* en acide diphenyl-3, 3'-dicarboxylique.

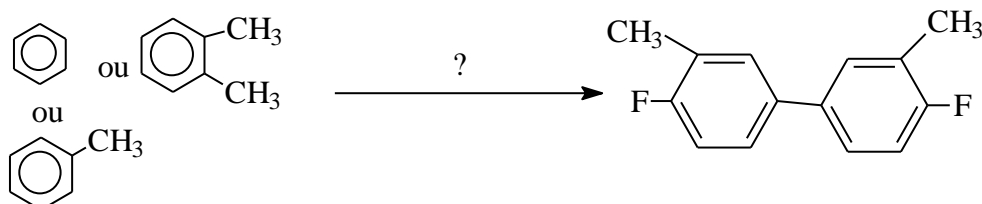


L' *ortho*nitrotoluène est réduit en milieu alcalin par le Zn en *ortho*hydrazotoluène. Ce dernier subit une transformation spécifique en présence d'un acide minéral aqueux pour donner le diméthyle-3,3'-diamino-4,4'-diphényl : c'est le réarrangement benzénidique.

Une fois cet intermédiaire obtenu, la question qui se pose est de supprimer les groupements amine et ensuite oxyder les groupements méthyle pour former le produit voulu. Ainsi le schéma global est :

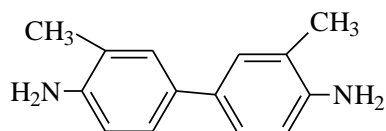


Un autre exemple de réarrangement benzénidique est illustré par la synthèse du diméthyle-3,3'-difluoro-4,4'-diphényl à partir d'un hydrocarbure aromatique comme benzène, toluène ou *ortho*-méthyltoluène.



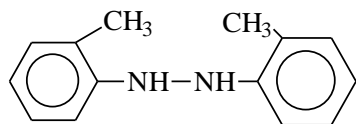
Les composés fluorés se préparent via le fluoroborate de diazonium (**Réaction de Sheeman**)

La fluoration directe détruit le noyau donc pour obtenir ce produit, il faudrait partir du composé suivant



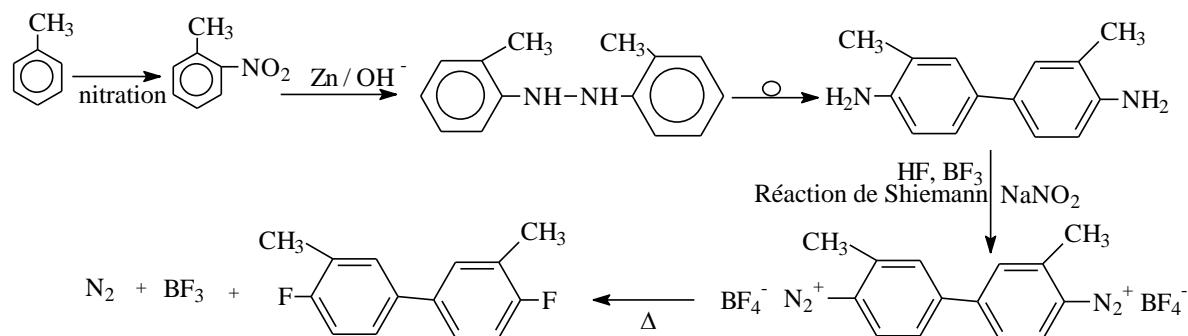
qui est analogue à la benzydine (4,4'-diaminodiphényl)

Comme pour la benzydine elle-même, la diamine intermédiaire recherchée pourrait être facilement formé par **réarrangement benzydinique** et dans cette réaction, le réactif serait le suivant:



Question: Comment obtenir ce réactif?

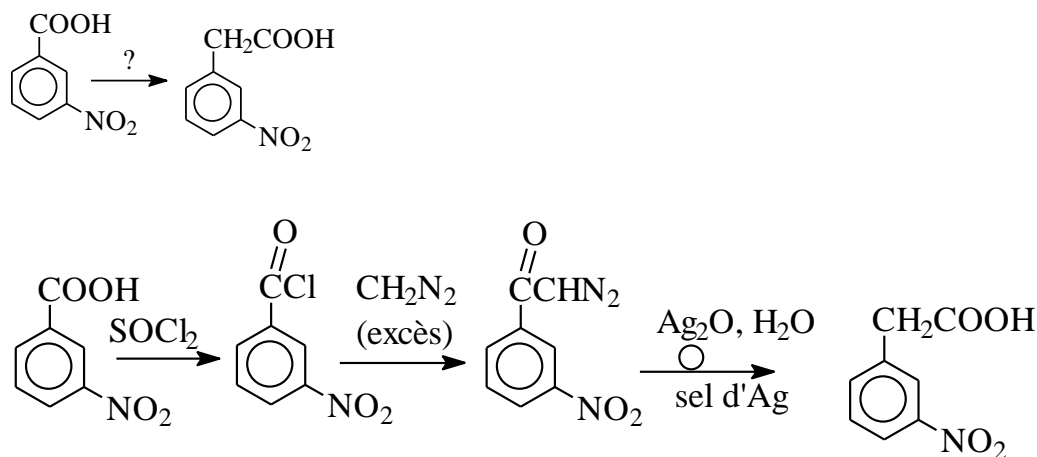
Par réduction de l'*ortho*-nitrotoluène à l'aide du Zn en milieu basique selon le schéma suivant:



En alternative au fluoroborate, on peut utiliser à la place l'acide fluorophosphorique (HPF_6) et utiliser (NaNO_2 dissout dans HCl) on obtient ainsi de meilleur rendement

IV.7.3. Réarrangement de Arndt- Eistert

Prenons le cas de la réaction suivante



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

11. Ege Seyhan N., *Organic chemistry* (2nd Ed), D. C. Heath and Company, Lexington 1989.
12. Steven S. Zundahl, *Chemistry* (3rd Ed), D. C. Heath and Company, Lexington, 1993.
13. E. Decrooq, de Hoffman et Thyron, *Chimie organique*, Ciaco S. C., 1984.
14. P. Arnaud, *Chimie organique*, Ed. Dunod, 1990.
15. J. March, *Advanced organic chemistry* (4th Ed), John Willey & Sons, New York, 1992.
16. H. Galons, *Chimie organique*, 2ème Edition Masson, Paris, 2003.
17. J. Mathieu, R. Panico, J. Weil-Raynal, *Introduction à la synthèse organique*, Ed. Hermann, Paris, 1985
18. Andrew Streitwieser, JR, Clayton H Hcathcock, *Introduction to organic chemistry*, 3rd Ed, Macmillan Publishing Company, 1989.
19. Vollhardt K, Peter C, Schore Neil E., *Traité de Chimie organique*, DeBoeck & Larcier, 1999.
20. Titus Jennus, *Chimie Organique, cours de base*, Université de Fribourg, 1995.