

## PRINCIPES DE BASES EN CHIMIE ORGANIQUE

### Prérequis

- Etablir une configuration électronique
- Electrons de valence / de cœur
- Acide/base de Brønsted
- Notions d'oxydants et de réducteurs
- Electronégativité

Quelques électronégativités à retenir :

Élément	C	F	Cl	Br	I	O	N	H	Mg
$\chi$ (Pauling)	2,5	4,0	3,2	3,0	2,7	3,5	3,1	2,1	1,31

2

### Plan du cours

1) Représentation des molécules

2) Représentation et formalisme des réactions chimiques

3) Fonctions chimiques et nomenclatures

4) Chimie organique et méthode expérimentales

3

### 1) Représentation des molécules

Une liaison chimique = mise en commun d'électrons entre deux atomes

#### Règles du duet/octet

Chaque atome va former des liaisons covalentes pour atteindre la configuration électronique la plus stable : celle du gaz noble.

Règle du duet : l'atome d'hydrogène ( $1s^1$ ) tend à s'entourer de deux électrons (1 paire) pour atteindre la configuration de l'hélium ( $1s^2$ )

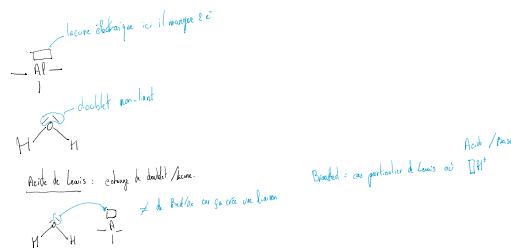
Règle de l'octet : les atomes des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> périodes tendent à s'entourer de 8 électrons (4 paires) pour atteindre la configuration du néon ( $2s^2 2p^6$ )

Atome	H	C	N	O	Halogènes
Electrons de valence	1	4	5	6	7
Nombre de liaison de l'atome neutre	1	4	3	2	1

Un atome à qui il manque une paire d'électrons pour respecter la règle du duet ou de l'octet possède une lacune électronique. Cet atome peut accepter des doublets électroniques et est un acide de Lewis.

Un atome qui peut partager un doublet non lâché est une base de Lewis.

Si un atome dépasse la règle de l'octet, il est dit hypervalent → impraticable pour la synthèse car pas de caractère noble



### 1) Représentation des molécules

#### Formalisme de Lewis

##### MÉTHODE

- Dénombrer le nombre d'électrons de valence de la molécule. En déduire le nombre de doublets électroniques à placer.
- Positionner les atomes de la molécule les uns autour des autres dans l'espace pour respecter la formule brute.

- Placer le bon nombre de doublets électroniques répartis en doublets liants entre les atomes (entre 1 et 3 liaisons) et en doublets non-liants sur les atomes individuels.

Astuce : Carbone Atome Oxygène Halogènes

$\text{---} \ddot{\text{O}} \text{---}$   $\text{---} \ddot{\text{N}} \text{---}$   $\text{---} \ddot{\text{S}} \text{---}$   $\text{---} \ddot{\text{Cl}} \text{---}$

- Dénombrer les charges formelles des différents atomes.

Charge formelle =  $N_{\text{e- valence atome seul}} - N_{\text{e- valence atome dans la molécule}}$

- Placer les lacunes électroniques.

Exemple :  $\text{CH}_4$   $\text{---} \ddot{\text{C}} \text{---} \text{H} \text{---} \text{H} \text{---} \text{H} \text{---} \text{H}$



5



## 1) Représentation des molécules

### • Formalisme de Lewis

Le schéma de Lewis sera celui qui

- 1) minimise les lacunes électroniques (c'est-à-dire que les atomes respectent la règle du duit et de l'oeillet)
- 2) minimise les charges formelles portées par les atomes
- 3) positionne des charges en accord avec l'électropositivité des atomes.

Exemple : CO



Dans certains cas, il existent plusieurs formes mésomères totalement équivalentes, qui comptent pour le même poids dans la description réelle de la molécule.

6

## 1) Représentation des molécules

### • Formalisme de Lewis

Exemple sur  $\text{AlCl}_3$  et  $\text{I}_3^-$

$N_{\text{valence}}(\text{Al}) = N_{\text{valence}}(\text{Cl}) = 3$  ;  $N_{\text{valence}}(\text{Cl}) = 7 - 3(7) = 24$  soit 12 doublets à placer.

L'aluminium ne respecte pas la règle de l'oeillet. Il possède donc une lacune électronique.

$N_{\text{valence}}(\text{I}) = 7 - 3 = N_{\text{valence}}(\text{I}) = 22$  soit 11 doublets à placer. NB : +1 correspond à la charge négative globale de la molécule.

L'iode central dépasse la règle de l'oeillet : il est hypervalent.

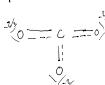
### Formes mésomères

Rédaction : entre accolades et séparées par une flèche double ↔

Exemple sur  $\text{CO}_3^{2-}$  et le benzène



On peut représenter ça par une forme moyenne, nommée Hybrid de résistance



## 1) Représentation des molécules

### • Géométrie des molécules : méthode VSEPR

Règle générale : minimiser les répulsions entre paires électroniques (à les éloigner dans la géométrie de la molécule).

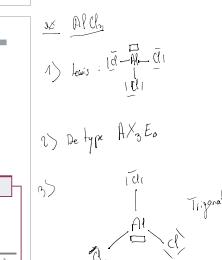
Les molécules sont notées :  $\text{AX}_n\text{E}_p$  (A est un atome central possédant E doubles non liants et lié à n atomes X).

### MÉTHODE

1. Établir le schéma de Lewis de la molécule.

2. Associer la molécule à la notation  $\text{AX}_n\text{E}_p$ .

3. Établir la figure de répulsion de la molécule en sommant n et p.



8

## 1) Représentation des molécules

### • Géométrie des molécules : méthode VSEPR

Number of electron pairs	Electron pair geometries: 0 lone pair				
	1 lone pair	2 lone pair	3 lone pair	4 lone pair	
2					
3					
4					
5					
6					

9

### Géométrie des molécules : méthode VSEPR

Number of electron pairs	Electron pair geometries: 0 lone pair				
	1 lone pair	2 lone pair	3 lone pair	4 lone pair	
2					
3					
4					
5					
6					

10



## 1) Représentation des molécules

- Géométrie des molécules : méthode VSEPR

Exemple sur  $\text{AlCl}_3$  et  $\text{I}_3^-$

$\text{AlCl}_3$  est de type  $\text{AX}_3$ . Sa figure de répulsion est donc trigonale plane ( $n+p=3$ ) et sa géométrie également trigonale plane (il n'y a pas de doublets non liants à placer).

$\text{I}_3^-$  est de type  $\text{AX}_2\text{E}$ . Sa figure de répulsion est donc bipyramide à base triangulaire ( $n+p=5$ ). Il y a 2 atomes d'oxyde et deux doublets non liants à placer autour de l'atome central. Pour minimiser les répulsions entre les doublets non liants, il faut les placer sur la base de la bipyramide. La géométrie est donc linéaire.



Exercices 1 à 3

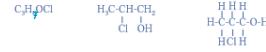
11

## 1) Représentation des molécules

- Représentation des molécules organiques

Exemple du 2-chloropropanol :  $\text{C}_3\text{H}_7\text{OCl}$

Formule brute, semi-développée, développée



RQ : Nombre d'insaturations

Une insaturation correspond à un défaut de deux atomes d'hydrogène par rapport au compose saturé (linéaire et sans double liaison).

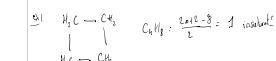
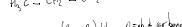
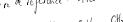
On peut le calculer par la formule :

$$n_{\text{insaturations}} = \frac{2n_c + 2 - n_H - n_m + n_t}{2} \quad \begin{matrix} \text{prendre le nb} \\ \text{dans la formule} \\ \text{double liaison} = 1 \\ \text{trivalent} = 1 \end{matrix} \quad \begin{matrix} \text{cycle} \\ \text{double liaison} = 1 \end{matrix}$$

$n_c$  = nb atomes de carbone ;  $n_H$  = nb atomes d'hydrogène ;

$n_m$  = nb atomes monovalents ;  $n_t$  = nb atomes trivalents ;

Schéma de référence : Alane linéaire



12

## 1) Représentation des molécules

- Représentation des molécules organiques

Exemple du 2-chloropropanol :  $\text{C}_3\text{H}_7\text{OCl}$

Représentation topologique : seuls les hétéroatomes (et les hydrogènes qui y sont liés) sont visibles.



Représentation de Cram : topologique + représentation spatiale autour des atomes.



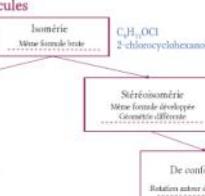
Représentation de Newman : représentation en perspective le long d'une liaison.



13

## 1) Représentation des molécules

- Isomérie et stéréoisométrie



Isométrie de fonction position ou de chaîne



Stéréoisométrie

Isométrie de géométrie

De conformation

Rotation autour d'une liaison simple

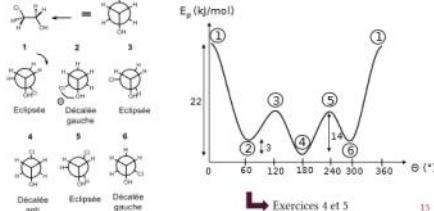
14

## 1) Représentation des molécules

- Stéréoisométrie de conformation

Pour passer d'un conformère à un autre, la rotation nécessite une énergie de quelques dizaines de  $\text{kJ/mol}^2$ .

Exemple des conformations du 2-chloroéthan-1-ol



15

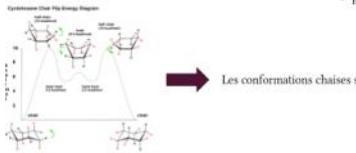
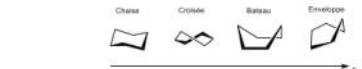


## 1) Représentation des molécules

### • Stéréoisométrie de conformation

Pour passer d'un conformaton à un autre, la rotation nécessite une énergie de quelques dizaines de  $\text{kJ.mol}^{-1}$ .

Exemple des conformations du cyclohexane



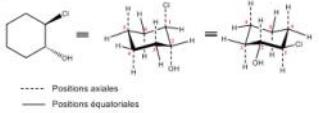
16

## 1) Représentation des molécules

### • Stéréoisométrie de conformation

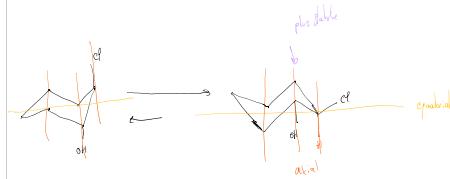
#### Cas du 2-chlorocyclohexanol

La conformation la plus stable est la chaise présentant les substituants les plus encombrés en **position équatoriale**.



Note : Pour passer d'une configuration chaise à l'autre il faut :

- Conserver l'enchaînement des atomes
- La position vers le haut ou vers le bas des atomes
- Échanger les positions équatoriales et axiales



17

## 1) Représentation des molécules

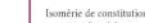
### • Isomérie et stéréoisométrie

#### Isomérie Même formule brute

#### Isomérie de constitution Même formule brute Fonction équivalente différente

#### Isomérie de fonction, position ou de chaîne

#### Enantiomères lenga l'un de l'autre dans un miroir mais non superposables



#### Diastéréomères Ni superposables, ni image l'un de l'autre dans un miroir



18

## 1) Représentation des molécules

### • Chiralité

Une molécule est chirale si elle n'est pas superposable à son image dans un miroir plan.

Condition nécessaire : la molécule ne doit posséder ni **plan** ni **centre de symétrie**.

Condition suffisante : une molécule possédant un carbone asymétrique est chirale.

**Carbone asymétrique** : atome de carbone lié à quatre substituants différents (noté par une \*).

Le nombre de stéréoisomères d'une molécule possédant  $n$  centres stéréogéniques (carbones asymétriques et doubles liaisons C-C) est au maximum de  $2^n$ .



jeux impairs d' $C^*$   $\Rightarrow$  chiral  
pair  $\Rightarrow$  pair égal

19

## 1) Représentation des molécules

### • Chiralité

#### Pourquoi est-ce important ?

Toutes les fonctions de notre corps sont assurées par des protéines, elles mêmes chirales. Les réactions entre une protéine et deux enantiomères sont différentes :

20

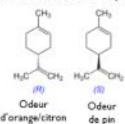


## 1) Représentation des molécules

- Chiralité

### Pourquoi est-ce important ?

Toutes les fonctions de notre corps sont assurées par des protéines, elles mêmes chirales. Les réactions entre une protéine et deux énantiomères sont différentes :



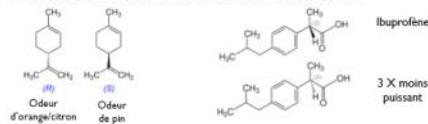
21

## 1) Représentation des molécules

- Chiralité

### Pourquoi est-ce important ?

Toutes les fonctions de notre corps sont assurées par des protéines, elles mêmes chirales. Les réactions entre une protéine et deux énantiomères sont différentes :



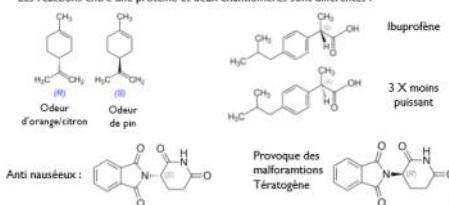
22

## 1) Représentation des molécules

- Chiralité

### Pourquoi est-ce important ?

Toutes les fonctions de notre corps sont assurées par des protéines, elles mêmes chirales. Les réactions entre une protéine et deux énantiomères sont différentes :



23

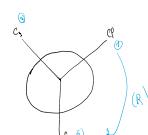
## 1) Représentation des molécules

### Configuration absolue (ou stéréodescripteur) d'un carbone asymétrique

#### MÉTHODE

1. Classer les substituants selon les règles de Cahn Ingold et Prelog (par numéro atomique croissant).
2. Placer le groupement le moins prioritaire à l'arrière du plan en représentation de Crum.
3. Si pour passer du groupement prioritaire au moins prioritaire, on tourne dans le sens horaire, la configuration absolue du carbone est (R). Sinon, sa configuration est (S).

Exemple du 2-chlorocyclohexanol



24

## Exercices 6 à 8

## 1) Représentation des molécules

- Chiralité

2 énantiomères ont toutes leurs propriétés physiques identiques en dehors de leur interaction avec une lumière polarisée rectilignement

### Pouvoir rotatoire

Une molécule chirale est capable de dévier d'un angle  $\alpha$  le plan de polarisation d'une lumière polarisée rectilignement. Si  $\alpha > 0$  lorsque l'on regarde dans la lumière de face, la molécule est dextrogyre (noté (+)). Sinon elle est lévogyre (noté (-)).

Pour mesurer le pouvoir rotatoire d'une solution, on utilise un **polarimètre**.

Loi de Biot :  $[\alpha]_D^L = [\alpha]_D^S \times L \times C$   
avec  $[\alpha]_D^L$  le pouvoir rotatoire spécifique (en  $^{\circ}\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{g}^{-1}$ ), L la longueur de la cuve (en dm) et C la concentration de la solution (en g. $\text{mL}^{-1}$ ).



25

→ avoir congruence entre (R) et (S) et (L) et (D)

→ en général  $S \rightarrow D$  mais si on fait l'inverse, on passe juste à C

→ [d]  $\rightarrow$  à point + C

→ pour un mélange/contaminé :

$$\alpha = (\alpha_R)^x \cdot L \cdot c_R + (\alpha_S)^y \cdot L \cdot c_S$$

$$\Rightarrow [d] = \frac{x}{x+y}$$



## 1) Représentation des molécules

- Chiralité
- Pouvoir rotatoire  $\alpha$

Remarques :

- Un mélange de deux énantiomères (50/50) est un mélange racémique.

Pour les séparer : synthèse asymétrique ou déboulancement de racémique (par transformation en diastéréoisomères ou chromatographies chiraux)

- Il n'y a aucun rapport entre la configuration absolue d'un atome et le pouvoir rotatoire de la molécule.

- Un mélange racémique ne présente aucune activité optique (*i.e.* le pouvoir rotatoire de la solution vaut 0). Il est noté  $(\pm)$ .

26

## 1) Représentation des molécules

- Chiralité

Excès énantiomérique

L'excès énantiomérique donne la répartition d'un énantiomère par rapport à l'autre dans un mélange. Il s'exprime en pourcentage.

$$ee = 100 \frac{|n_d - n_l|}{n_d + n_l}$$

avec  $n_d$  et  $n_l$  les quantités des énantiomères dextrogyre et levogyre dans le mélange.

Un excès énantiomérique de 100 % signifie que la solution est énantiométriquement pure.

On contre, un mélange racémique a un excès énantiomérique de 0 % (aucun énantiomère n'est majoritaire devant l'autre).

Exercices 8 et 9

$ee = 0.3$

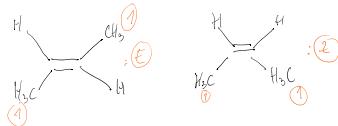
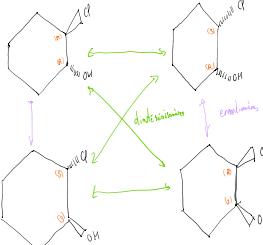
$$n_d : e_R = 0.3 (n_d + n_l)$$

$$n_d + n_l = n_d + 1.5 n_d$$

$$n_d = 0.3 \times 1.5 n_d$$

$n_d = 0.3 \text{ mol/l}$  pour 1000 mol/l soit 3% de n\_d pour 1000 mol/l

Déf



28

## 1) Représentation des molécules

### Configuration d'une double liaison C=C

#### MÉTHODE

1. Pour chaque carbone de part et d'autre de la double liaison, classer les substituants selon les règles de Cain Ingolg et Prelog (par numéro atomique croissant).
2. Si les deux groupements prioritaires sont du même côté la fonction alcène est (Z), sinon la fonction est (E).

RQ :  
L'abréviation Z vient de l'allemand zusammen qui signifie « ensemble »  
Le terme E vient de l'allemand entgegen qui signifie « opposé »

Exemple du but-2-ène

## 2) Représentation et formalisme des réactions chimiques

### • Quelques définitions

~~Éléments réalisant la transformation~~ faire la chose le plus rapidement possible

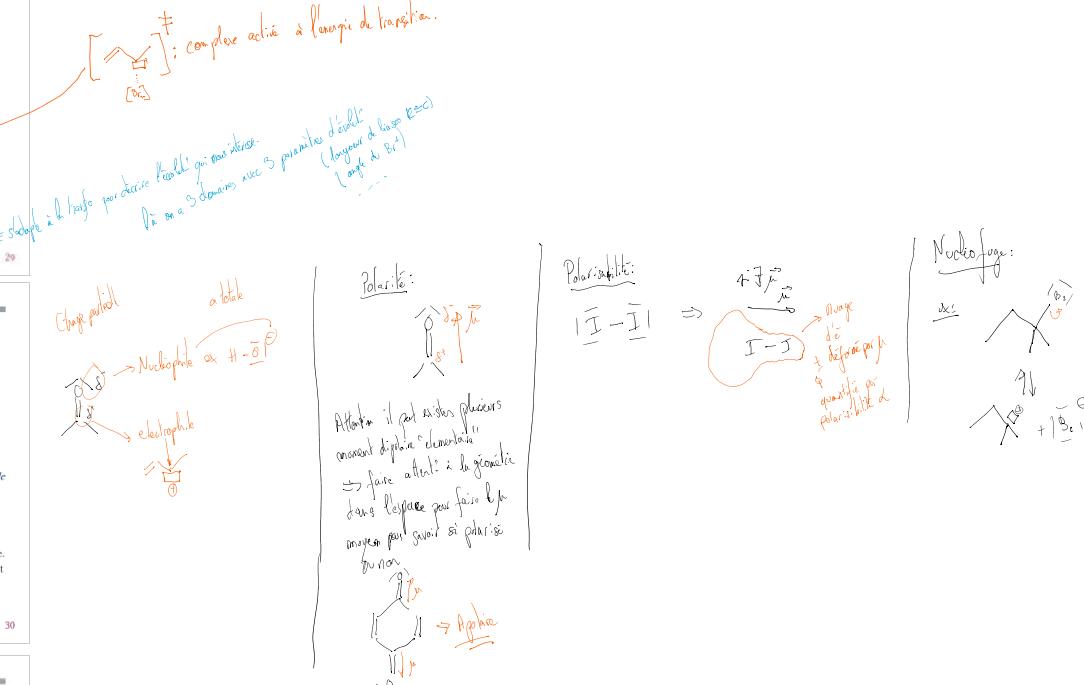
Substrat : sujet la transformation

Produit : résultat de la transformation

Intermédiaire réactionnel : espèce correspondant à un minimum local d'énergie

Etat de transition : apprécier des atomes ( $E_p$  maximale). La représentation moléculaire d'un état de transition (complexe actif) s'écrit entre crochets avec une double daguion  $\ddagger$ . Toutes les liaisons en cours de formation ou rupture sont en pointillés.

- Charges partielles ( $\delta$ ) : basées sur la différence d'électronegativité



## 2) Représentation et formalisme des réactions chimiques

### • Quelques définitions

Nuclophe : site (ou atome) donneur d'électron (*i.e.* qui aime les noyaux +)

Comment les reconnaître : atomes électronegatifs (O, N), atomes porteurs de doublets non liant(s), sites  $\delta^-$

Electrophile : site accepteur d'électron (*i.e.* qui aime les électrons -).

Comment les reconnaître : atome proche d'un atome électronegatif, carbones insaturés ( $C=O$ ,  $C=N$ ), sites  $\delta^+$

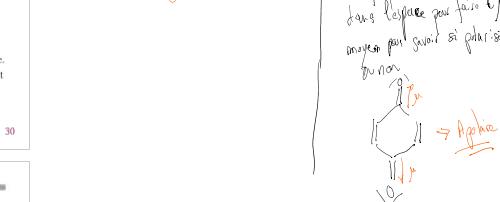
Remarque : Attention de ne pas confondre nuclophe/electrophile (notion cinétique) et acide/base de Lewis (notion thermodynamique).

- Polarité : Une molécule est **polaire** si le barycentre des charges + et - ne coïncident pas. La polarité se caractérise par le moment dipolaire  $\mu$ .

- Polarisabilité  $\alpha$  : capacité du nuage électronique à se déformer sous l'action d'un champ électrique.

- Nuclofuge : atome ou groupe d'atomes (appelé groupe partant) qui est éliminé en emportant la paire d'électrons de la liaison lors d'un processus élémentaire.

- Types de réactions chimiques : addition, élimination, substitution, acido-basique, oxydo-réducteur

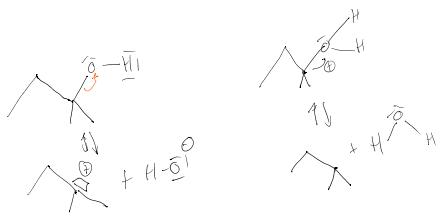


## 2) Représentation et formalisme des réactions chimiques

### • Interactions intra-intermoléculaires faibles

Interaction	Description	Exemple	Énergie (kJ.mol⁻¹)
Ion-ion	Interaction coulombienne entre des charges + et -	Solvatation	300-500
Ion-dipôle	Interaction résultant de l'alignement de dipôles dans la direction d'une charge - ou opposé à une charge -	Cation Na+ dans H₂O	50-200
	Keesom : dipôle-dipôle Dipôle - dipôle-dipôle induit $E_F = k \frac{\mu_1 \mu_2}{r^3}$	Keesom : dipôle-dipôle Dipôle - dipôle-dipôle induit $E_F = k \frac{\mu_1 \mu_2}{r^3}$	

Affiner les mesures utilisées instruments



interaction	schéma	explication	énergie	énergie approximative
Ion-ion	Interaction coulante entre deux charges + et -	Solvatation	300-500	
Ion-dipôle	Interaction résultant de l'alignement de dipôles dans la direction d'une charge - ou opposé à une charge +	Cation Na+ dans H2O	50-200	
Van der Waals	Allinement des moments dipolaires permanents ou induits de différents composés	Règle : dipôle-dipôle Dipole = $\mu = \chi \rho \mu_0 \epsilon_0^{-1}$ Dipole-dipôle induit : $\mu_p = k' \mu_0 \epsilon_0^{-1}$ London : dipôle induit-dipôle induit : $\mu_p = k'' \mu_0 \epsilon_0^{-1}$ → polarisabilité → moment dipolaire permanent	1-10	
Liaisons H	Interaction entre un atome électrostatif et un atome d'hydrogène lié à un autre atome électrostatif	Association des bêliers de l'AON	0.5-10	
n-n	Interaction électrostatische entre deux noyaux atomiques	Association forte avec aromatique par effet pi	1-100	
c-cation/neutral	Interaction électrostatische entre un cation et un système n-riche appartenant en équilibre	Cation K+ avec le benzene	5-100	

### Exercice 11

31

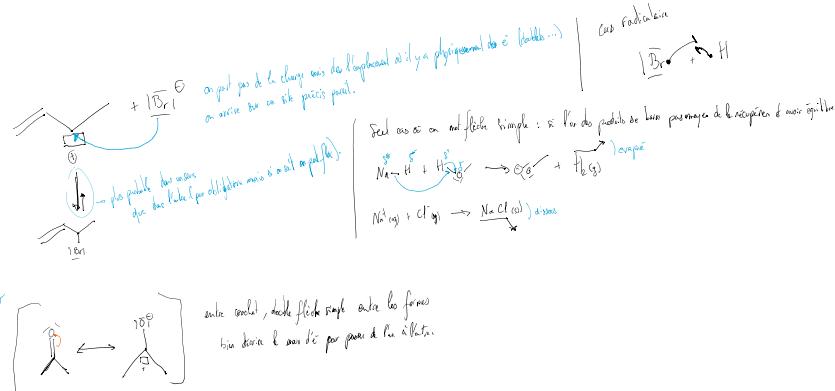
## 2) Représentation et formalisme des réactions chimiques

### Formalisme d'écriture des mécanismes réactionnels

- Caractérise la migration de deux électrons, flèche courbe
- Caractérise la migration d'un seul électron (processus radicalaires)
- Réaction totale
- Réaction équilibrée
- Réaction équilibrée déplacée vers la formation des produits
- Mésométrie (ce n'est pas une réaction) ↗
- Bilans réactionnels (toujours équilibrés en atomes et charges)

Un processus élémentaire est représenté par un mécanisme réactionnel, représentant les mouvements d'électrons via des flèches courbes.

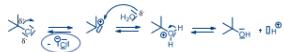
32



- RÈLES**
- Une flèche courbe part TOUJOURS d'un doublet d'électrons, liaison  $\sigma$  ou liaison  $\pi$  vers un atome ou lacune électronique.
  - Privilégier la flèche équilibrée  $\rightleftharpoons$  entre les processus élémentaires sauf lors de la formation d'un solide ou gaz.
  - Toutes les charges et atomes doivent être conservés d'une étape à l'autre. Il ne faut donc pas oublier de sous-produits en cours de route.
  - Respecter le formalisme de Lewis et la géométrie de la molécule.

### Exemple

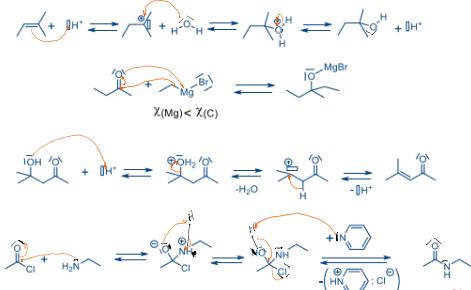
Aider vous des charges partielles pour démarrer le mécanisme.



Toutes les flèches mécanistiques doivent être représentées, même les étapes acido-basiques ou de protonie.

33

## Application, compléter les mécanismes suivants :



34

## 2) Représentation et formalisme des réactions chimiques

### Stéréochimie d'une réaction

**Sélectivité** : propriété d'une réaction qui conduit à des produits dans des proportions différentes de celles prévues par la statistique.

**Chimiosélectivité** : une réaction chimiosélective a lieu sur une fonction chimique préférentiellement par rapport à une autre.

**Régioselectivité** : une réaction régiosélective est une réaction dans laquelle une direction de création ou rupture de liaisons a lieu préférentiellement devant toutes les autres directions possibles.

**Stéréosélectivité** : formation préférentielle d'un stéréoisomère par rapport à un autre.

**Stéréospécificité** : une réaction est stéréospécifique si la formation préférentielle d'un stéréoisomère devant un autre dépend de la stéréochimie du réactif.

Remarque : une réaction spéciospécifique est nécessairement stéréoselective (mais pas le contraire !)

35



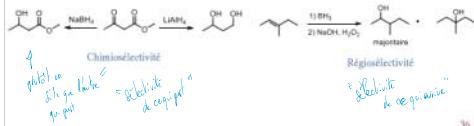
## 2) Représentation et formalisme des réactions chimiques

- Stéréochimie d'une réaction

Exemples



stéréosélectif + dépend de la stéréo des réactifs



36

## 2) Représentation et formalisme des réactions chimiques

- Rôle d'un solvant

- Mise en contact des réactifs
- Régulations des effets thermiques
- (Stabilisation d'intermédiaires réactifs)
- (Intervention dans le mécanisme de la réaction)

- Propriétés des solvants

- Effet ionisant : favorise la formation de paires d'ions : relié au moment dipolaire  $\mu$

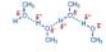
$$A - B \text{ et } (A^+; B^-)$$

- Effet dissociant (ou dispersant) : favorise la séparation des charges positives et négatives : relié à la permittivité relative  $\epsilon_r$

$$(A^+; B^-) \rightleftharpoons A_{\text{solv}}^{+} + B_{\text{solv}}^{-}$$

- Proticité : capacité à échanger un proton (souvent accepteur et donneur de liaisons hydrogène).

- Polarité



37

## 2) Représentation et formalisme des réactions chimiques

### Quelques solvants à connaître

Apolaire	Alcool (amine, primaire, cyclohexane, toluène, benzene, chloroform, chloroforme, tétrachlore, éthanol, éthyléne)	Néopolaire ( $\mu = 0.0$ ) Non dissolvant ( $\epsilon_r = 2.0$ )	Ne solvate pas bien les ions
Polaire apotropique	Difluoréthane $\text{CH}_2\text{FCF}_3$ , Diméthylformamide ( $\text{DMF}$ ), acétate d'éthyle $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ , THF (tétrahydrofurane)	Insolent ( $\mu = 1.3-1.9$ ) Faiblement dissociant ( $\epsilon_r = 4.5-6$ )	Solvate faiblement anions et cations
Polaire protoprotique	Préparateur (acétone), Acrylonitrile ( $\text{CH}_2=\text{CN}$ ), DMso (diméthylsulfoxyde) $\text{CH}_3\text{SOCH}_2\text{CH}_3$	Fortement ionisant ( $\mu = 9.4-10$ ) Fortement dissociant ( $\epsilon_r = 39-40$ )	Solvate plus fortement les cations que les anions
Polaires	Éthanol, éthanol, eau	Insolent ( $\mu = 1.7-2.19$ ) Fortement dissociant ( $\epsilon_r = 75-80$ )	Solvate fortement anions et cations

Qui se ressemble s'assemble :

- Les molécules apolaires sont très solubles dans les solvants apolaires
- Les molécules polaires sont très solubles dans les solvants polaires ...

→ de la forte attraction entre les solvants → forte dissolvance  
→ pour faire des liaisons hydrogène  
→ solvate dans la phase → opacité → solvate sur la surface → donc bâtonnets

→ pour faire des liaisons hydrogène

→ solvate dans la phase → opacité → solvate sur la surface → donc bâtonnets

→ solvate dans la phase → opacité → solvate sur la surface → donc bâtonnets

## Extraction liquide-liquide

28

## 3) Fonctions chimiques et nomenclature

Nombre de carbones de la chaîne principale	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nomenclature	Meth-	Eth-	Prop-	But-	Pent-	Hex-	Hept-	Oct-	Non-	Dec-

### MÉTHODE

- Identifier les fonctions chimiques de la molécule. Identifier la chaîne de carbone principale (la plus longue et passant par la fonction chimique principale).
- Numérotre les carbones de la chaîne principale de manière à ce que la fonction principale est le plus petit numéro.
- Commencer à nommer la molécule en associant la nomenclature de la chaîne et la nomenclature de la fonction chimique principale en suffixe (précédé par le numéro de la position de la fonction).
- Ajouter en préfixe les autres fonctions chimiques, toujours associé au numéro de leur position dans la chaîne. Elles seront classées par ordre alphabétique lorsqu'il y a plusieurs fonctions secondaires.

23

## 3) Fonctions chimiques et nomenclature

fonction	groupement	suffixe	préfixe
Acide carboxylique		Acide...-oate	
Amide		...-amide	
Ester		...-ate de...-yle	
Chlorure d'acyle		Chlorure de...-yle	
Aldehyde		...-al	
Cétone		...-one	Ox...
Acid		...-ol	
Amine		...-amine	An...
Alcoole		...-ole	
Alcyne		...-yne	
Phénol-X		Phénol...	
Nitrile		...-trile	Cyan...
Alcane		...-ane	

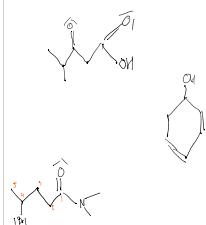
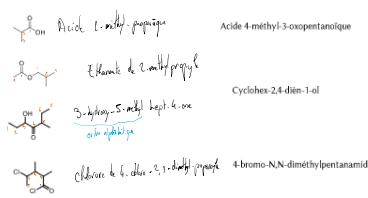
Autres fonctions chimiques ou groupements à connaître			
	éther		
	hémiacétal		
	acétal		
	époxyde		
	isopropyl		
	tert-butyl		
	phényle		

Exercice 12 40



### 3) Fonctions chimiques et nomenclature

Exemples



41

### 4) Chimie organique et méthodes expérimentales

- Techniques de caractérisation des molécules organiques

Spectroscopie infrarouge : Principe

- Observation de transitions entre les états vibrationnels de la molécule.
- Observation de bandes de vibrations d'élongation ou de déformation de liaison.
- Information sur la présence de groupements fonctionnels.



$$\text{Loi de Hooke} \quad \sigma = \frac{1}{2\pi c \sqrt{\mu}}$$

Paramètres d'influence :

- Force de la liaison (indice, conjugaison)

	C-C	C=C	C≡C
1200	1400	2200-2800	
Nombre d'onde			
			Masse réduite
3000	1200	1100	800 cm <sup>-1</sup>
Nombre d'onde			

- Polarité de la liaison

	C-H	C-C	C-O	C-Cl
3000	1200	1100	800 cm <sup>-1</sup>	
Nombre d'onde				

Conditions :

Nécessité d'un moment dipolaire : on ne voit pas les molécules symétriques.

42

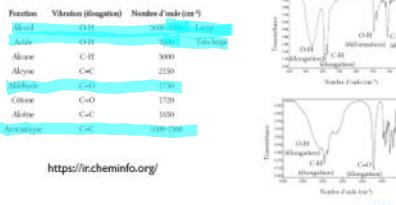
### 4) Chimie organique et méthodes expérimentales

- Techniques de caractérisation des molécules organiques

Spectroscopie infrarouge : En pratique

Spectre IR : transmittance T en fonction du nombre d'onde  $\sigma$

Quelques ondes de grandeur à retenir :



43

### 4) Chimie organique et méthodes expérimentales

- Techniques de caractérisation des molécules organiques

Spectroscopie RMN : Principe

- Certains noyaux se comportent comme des petits aimants (<sup>2</sup>H, <sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P, <sup>15</sup>N...) (spins nucléaires non nuls).

- Par application d'un champ magnétique extérieur  $\vec{B}_0$ , les spins s'alignent et créent une aimantation nucléaire, qui s'accompagne d'une levée de dégénérescence en énergie (effet Zeeman).

$$\vec{s} \uparrow \downarrow \vec{B}_0 \quad \nu_0 = \frac{v}{2\pi} \vec{B}_0 \quad \text{où } v \text{ est le rapport gyro magnétique.}$$

On parle de résonance lorsque qu'il y a une transition entre ces niveaux d'énergie due à l'absorption d'une onde à la fréquence  $\nu_0$  (radiofréquence).

- Les noyaux absorbent de manière différentes en fonction de leur environnement chimique.

⇒ Champ local  $\vec{B}_l = \vec{B}_0 + \vec{b}_l$  avec  $\vec{b}_l$  opposé à  $\vec{B}_0$ .

⇒ Fréquence de résonance différente pour les atomes dans un environnement différents

44

### 4) Chimie organique et méthodes expérimentales

- Techniques de caractérisation des molécules organiques

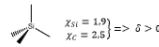
Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H : Principe

Déplacement chimique : indépendant des conditions de travail, caractéristiques intrinsèques d'un proton i

$$\delta_i = \frac{\nu_0 - \nu_{ref}}{\nu_{ref}} \cdot 10^6 = (\sigma_r - \sigma_i) \cdot 10^6 \text{ en ppm}$$

Le blindage  $\sigma_i$  est d'autant plus grand (et donc  $\delta_i$  petit) que le densité électronique autour du noyau est élevée.

Référence :



Courbe d'intégration : l'aire sous le pic est proportionnelle au nombre de proton équivalent

Multiplicité : un groupe de  $m$  protons équivalents voisins à  $n$  protons qui ne leur sont pas équivalents mais qui sont équivalents entre eux, apparaît sous la forme d'un multiplet de  $n+m$  pics dont la somme des aires est proportionnelle à  $m$ .

Constante de couplage : caractéristique de la position relative des protons



45



#### 4) Chimie organique et méthodes expérimentales

- Techniques de caractérisation des molécules organiques

Spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  : Exemples

Propane



<https://www.nmrdb.org/>

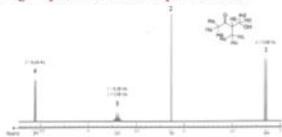
Attribution :  $\delta = 0.88$  ppm :  $\text{CH}_3$  (axe 1)

Attribution :  $\delta = 1.25$  ppm :  $\text{CH}_2$  (axe 2)

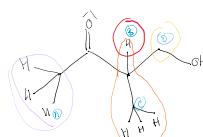
$\delta$ (ppm)	Intégration	Multiplicité	Couplage	Attribution
0.88	1H	triplet	$J = 7.0 \text{ Hz}$	$\text{CH}_3$
1.25	2H	triplet	$J = 7.0 \text{ Hz}$	$\text{CH}_2$

46

#### 4) Chimie organique et méthodes expérimentales



$\delta$ (ppm)	Intégration	Multiplicité	Couplage	Attribution
1.15	3	doublet	$J_{1,2} = 5.20 \text{ Hz}$	$\text{CH}_3$ de l'acide ( $\text{CH}_3\text{CO}-$ )
2.12	3	singlet	-	$\text{CH}_3$ de l'acide ( $\text{CH}_3\text{CO}-$ )
2.7	1	triplet de quadruplet	$J_{1,2} = 5.20 \text{ Hz}$ $J_{1,3} = 7.08 \text{ Hz}$ 2.70 2.08	Il y a deux groupes de 2 protons en hydrogène ( $\text{CH}_2$ ) : un ( $\text{CH}_2$ → doublet) et un autre ( $\text{CH}_2$ → triplet)
3.65	2	doublet	$J = 7.08 \text{ Hz}$	$\text{CH}_2 + \text{CH}_3$ ( $\text{CH}_3\text{CO}-$ )



#### 4) Chimie organique et méthodes expérimentales

- Techniques de caractérisation des molécules organiques

Spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  : En pratique

Quelques valeurs de déplacements chimiques à retenir :

Type de proton	Alcoolique ( $\text{CH}_3\text{OH}$ )	Alphénolique ( $\text{OCH}_3\text{Ph}$ )	Alcyénique ( $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{C}$ )	Aromatique ( $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ )	ROH/RNH	Acétide ( $\text{CH}_3\text{CO}-$ )
$\delta$ (ppm)	3-4	4-5	2-3	5-8	7-9	8-10

Solvant : utilisation de solvant deutéré (protons remplacés par deutérium).

Exemples :  $\text{D}_2\text{O}$  (eau lourde),  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{MeOH-d}_4$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ...

$\delta = 7.26 \text{ ppm}$

Exercices 14 à 17

48

#### 4) Chimie organique et méthodes expérimentales

- Techniques de caractérisation des molécules organiques

Spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  et IR

IR

Ce qu'elle permet : Identifier rapidement la présence ou l'absence de certains groupements caractéristiques (carbonyle, alcool...)

Ce qu'elle ne permet pas :

Etre quantitatif => pas un critère de pureté

Attribuer une structure sans ambiguïté

Ce qu'elle permet : Etre quantitatif => critère de pureté Identifier rapidement la présence ou l'absence de certains groupements caractéristiques

Ce qu'elle ne permet pas : Différencier facilement certains groupes caractéristiques

Souvent on a besoin de la combinaison des techniques

Exercices 14 à 17

49

#### 4) Chimie organique et méthodes expérimentales

- Techniques de caractérisation des molécules organiques :

La chromatographie sur couche mince CCM

Ce qu'elle permet :

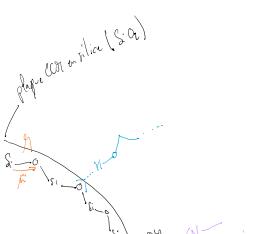
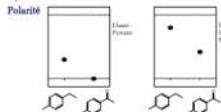
Suivre une réaction ou une technique de purification

Principe :

Interactions intermoléculaires entre une phase stationnaire et :

• Soit les molécules à analyser      } Phénomène de remplacement  
• Soit l'éluant

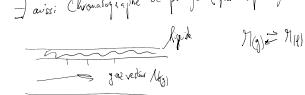
2 paramètres :



principe pour que ça s'adhere  
groupes de polarité  
Chromatographie d'adsorption :  
Interaction : - polarité  
- liaisons H reçues  
plus attractrice vis-à-vis à sa présence  
Phénomène de remplacement :



aussi chromatographie de pulage (pour la phase g)





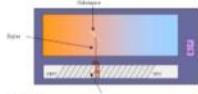
#### 4) Chimie organique et méthodes expérimentales

- Techniques de caractérisation des molécules organiques :

##### Température de fusion

But : Déterminer la pureté d'un produit solide

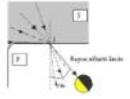
Précision :  $\pm 2^\circ\text{C}$  sur banc Kofler



##### Indice de réfraction

But : Déterminer la pureté d'un produit liquide

Précision :  $\pm 10^{-2}$  ou  $\pm 10^{-4}$  selon l'appareil utilisé

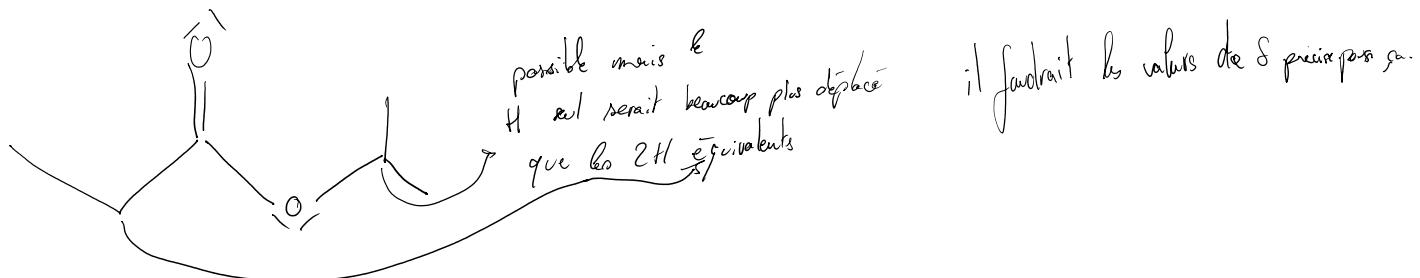
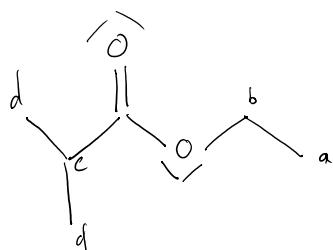


51



Exercice 1h: $C_6H_{12}O_2$ :RMN

S	Intégration	Multiplicité	Couplage	Atribution
1.10	6	doublet		doublet $\rightarrow$ 1 seul voisin $\rightarrow H_d$ ) qui déplace
1.15	3	triplet		triplet $\rightarrow$ 2 voisins $\rightarrow H_a$ )
2.9	1	multiplet		1H très déplacé + 6 voisins $\rightarrow$ multiplet $(H_c)$
4.1	2	quadroplet		2H très déplacé + 3 voisins $H_a \rightarrow$ quadroplet $(H_b)$

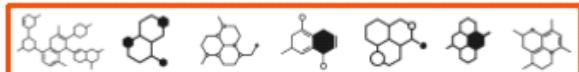
IR:  $3000\text{ cm}^{-1}$  CH alcano $\sim 1700\text{ cm}^{-1}$  C=OInsaturation:  $\frac{14-12}{2} = 1$        $\oplus$  on à 2 et pas de OH dans IR       $\hookrightarrow$  fctio esther.

orga\_chapit  
re\_1\_outi...

M2 FEADÉP

École Normale Supérieure de Lyon  
Préparation à l'agrégation de physique-chimie option physique

## Chimie Organique

Chapitre 1  
Outils de description des réactions en chimie organique

floris.chevallier@ens-lyon.fr

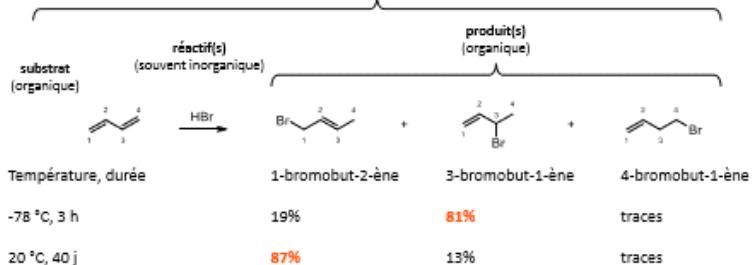
1

Outils de description

Introduction



## Hydrobromation du buta-1,3-diène

réaction modélisée par une équation  
(description à l'échelle macroscopique)      # mécanisme réactionnel  
(processus à l'échelle moléculaire)

Réaction sélective = si parmi plusieurs produits possibles, l'un d'eux se forme de manière préférentielle ou exclusive = *selective* / *selective*

Objectifs :

- comprendre les différentes formes de sélectivité en fonction des conditions expérimentales
- prévoir et contrôler la formation majoritaire d'un produit

B. Fosset, J.-B. Baudin, F. Lahitte, Chimie tout-en-un PC-PC\*, 4<sup>e</sup> Ed., 2022, Dunod.

2

Pourquoi les transformations en chimie organique ont-elles lieu ?

#### Considérations thermodynamiques

Comment savoir si une transformation chimique est spontanée ?

L'enthalpie libre standard de réaction  $\Delta_f G^\circ$  définit un critère thermodynamique avec :

$$\Delta_f G^\circ = \Delta_f H^\circ - T \Delta_f S^\circ \quad \text{où}$$

$\Delta_f H^\circ$  enthalpie standard de réaction (favorise la transformation si  $\Delta_f H^\circ < 0$ , réaction exothermique)

$\Delta_f S^\circ$  entropie standard de réaction (favorise la transformation si  $\Delta_f S^\circ > 0$ , augmentation du désordre)

Pour une réaction donnée, si :

$\Delta_f G^\circ < 0 \rightarrow$  réaction exergonique (spontanée), et comme  $\Delta_f G^\circ = -RT \ln K^\circ$ , on a  $K^\circ > 1$   
 $\Delta_f G^\circ > 0 \rightarrow$  réaction endergonique, donc  $K^\circ < 1$

Limites : critère thermodynamique condition nécessaire, mais pas suffisante

Prendre en compte le voie énergétique empruntée → critères cinétiques

3

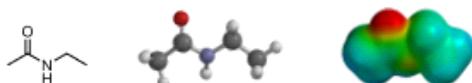
Pourquoi les transformations en chimie organique ont-elles lieu ?

#### Considérations cinétiques : théorie des collisions

Une réaction entre deux entités réactives ne se produit que si leurs collisions sont efficaces :

- rapprochement suffisant pour permettre une réorganisation du nuage électronique
- orientations et approches adaptées des centres réactifs anisotropes
- collision avec une énergie suffisante, appelée énergie d'activation

Pour interpréter la réactivité d'une entité, il est nécessaire d'avoir accès à sa structure tridimensionnelle, à sa structure électronique qui en découle, ainsi qu'à toutes les grandeurs énergétiques associées



4

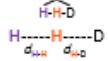
Modélisation des réactions : prise en compte des considérations thermodynamiques et cinétiques

#### Outils à l'échelle microscopique

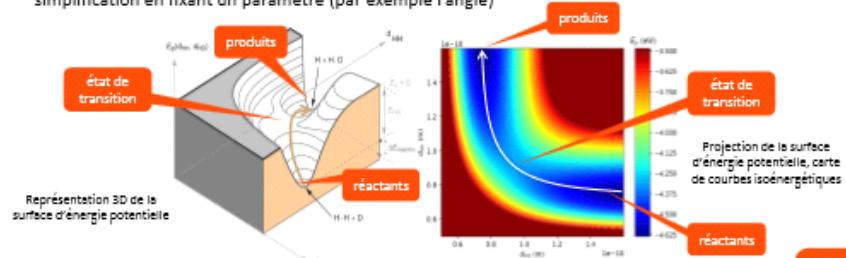
Réaction chimique modèle : échange hydrogène - deutérium ( $^2\text{H}$  ou D)  $\text{H}-\text{H} + \text{D} = \text{H} + \text{H}-\text{D}$

Réaction lorsque l'atome de deutérium entre en collision avec la molécule de dihydrogène

3 coordonnées d'espace pour décrire la variation d'énergie potentielle pendant le choc, par exemple 2 distances et 1 angle



→ surface d'énergie potentielle (hypersurface) difficilement représentable dans un plan, simplification en fixant un paramètre (par exemple l'angle)



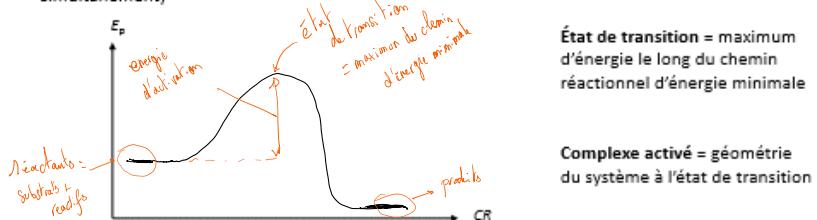
5

Modélisation des réactions : prise en compte des considérations thermodynamiques et cinétiques

#### Outils à l'échelle microscopique

Le chemin d'énergie minimale (variation d'énergie la plus faible) définit une abscisse curviligne  $\text{CR}$  = coordonnées réactionnelles, sans unités.

Coordonnée de réaction = paramètre unique, variable spatiale composée ( $d_{\text{HH}}$  et  $d_{\text{HO}}$  varient simultanément)



Etat de transition = maximum d'énergie le long du chemin réactionnel d'énergie minimale

Complexe activé = géométrie du système à l'état de transition

**Loi d'Arrhenius** = loi empirique permettant de lier la constante de vitesse  $k$  à la température  $T$

$$\frac{d \ln k}{dT} = \frac{E_a}{RT^2}$$

Après intégration ( $E_a$  indépendante de la température)

$A$  = facteur pré-exponentiel tenant compte de la fréquence des collisions,  $R$  = constante des gaz parfaits

$$k = A \cdot e^{-\frac{E_a}{RT}}$$

S. Arrhenius, Z. Phys. Chem. 1889, 4U, 226-248. <https://doi.org/10.1515/zpch-1889-0416>

↑ état de transition ≠ complexe activé



6

Modélisation des réactions : prise en compte des considérations thermodynamiques et cinétiques

#### Outils à l'échelle macroscopique

: diagramme d'enthalpie libre standard molaire  $G_m^\circ$

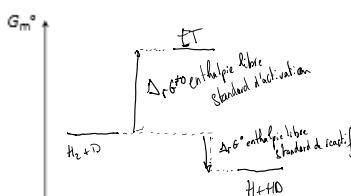


Diagramme comparatif des différentes valeurs de  $G_m^\circ$  à l'état initial, à l'état de transition et à l'état final

Contrairement au profil énergétique microscopique, ce n'est pas un diagramme d'évolution continue de la réaction, donc pas d'axe des abscisses

**Équation d'Eyring** (Eyring-Polanyi) = modèle théorique (thermodynamique statistique) permettant de lier la constante de vitesse  $k$  à la température  $T$  (comme Arrhenius)

$$k = \frac{k_B T}{h} \exp \left( -\frac{\Delta_r G^\circ}{RT} \right)$$

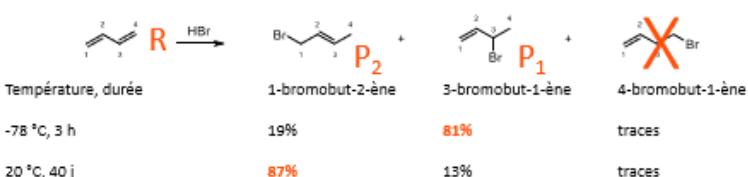
$k_B$  = constante de Boltzmann  
 $h$  = constante de Planck

Approche thermodynamique de la cinétique découlant de la théorie de l'état de transition : postule l'existence d'un équilibre spécial entre les réactifs et le complexe activé

H. Eyring, J. Chem. Phys. 1935, 3, 107-115. <https://doi.org/10.1063/1.1749604>  
M. G. Evans, M. Polanyi, Trans. Faraday Soc. 1935, 31, 873-894. <https://doi.org/10.1039/TF9353100873>

7

Retour à l'exemple introductif : hydrobromation du buta-1,3-diène



Comment expliquer l'effet des conditions opératoires (température et durée de réaction) sur la sélectivité de la réaction en s'appuyant sur des considérations cinétiques et thermodynamiques ?

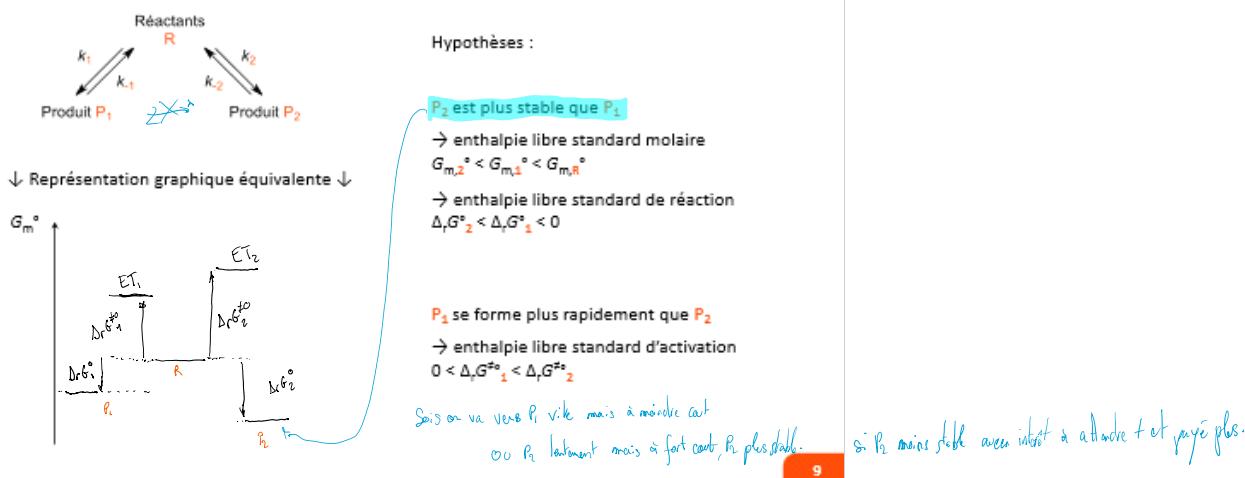
→ modéliser cinétiquement et thermodynamiquement le système réactionnel

Se limiter au 1-bromobut-2-ène ( $P_2$ ) et au 3-bromobut-1-ène ( $P_1$ )

## Modélisation du système réactionnel

→ on suppose que pas de barfou  $P_1 \leftrightarrow P_2$

## Modèle thermodynamique et cinétique

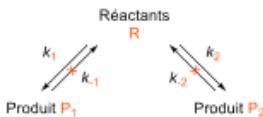


## Énoncé des lois du contrôle

## Cas des équilibres non atteints :

- temps courts

- réactions inverses supposées lentes,  $k_{-1} \ll k_1$  et  $k_{-2} \ll k_2$



Loi de vitesse pour des actes élémentaires :

$$v_1 = k_{1,R}[R] = \frac{d[P_1]}{dt} \quad \text{et} \quad v_2 = k_{2,R}[R] = \frac{d[P_2]}{dt}, \quad \text{soit} \quad \frac{k_1}{k_2} = \frac{[P_1]}{[P_2]}$$

$$\text{d'après l'équation d'Eyring } k_i = \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta_r G^{\ddagger,i}}{RT}\right)$$

$$\text{d'où } \frac{[P_1]}{[P_2]} = \exp\left(-\frac{\Delta_r G^{\ddagger,0}_1 - \Delta_r G^{\ddagger,0}_2}{RT}\right) \quad \text{et d'après l'hypothèse } 0 < \Delta_r G^{\ddagger,0}_2 < \Delta_r G^{\ddagger,0}_1$$

→ aux temps courts,  $\frac{[P_1]}{[P_2]} > 1$  :

- le produit  $P_1$  est majoritaire
- $P_1$  se forme le plus vite, c'est le produit cinétique : c'est le produit qui se forme le plus vite ici au temps court.
- la réaction est sous contrôle cinétique

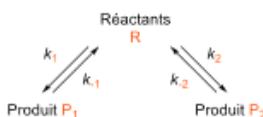
10

## Énoncé des lois du contrôle

## Cas des équilibres atteints :

- temps longs pour que les équilibres soient établis

- réactions inverses supposées rapides,  $k_{-1} \sim k_1$  et  $k_{-2} \sim k_2$



Équilibres atteints donc  $v_1 = v_{-1}$  et  $v_2 = v_{-2}$ , soit  $k_{1,R}[R] = k_{-1,R}[P_1]$  et  $k_{2,R}[R] = k_{-2,R}[P_2]$

$$\text{d'où les constantes thermodynamique d'équilibre } K^\circ_1 = \frac{[P_1]}{[R]} = \frac{k_1}{k_{-1}} \quad \text{et} \quad K^\circ_2 = \frac{[P_2]}{[R]} = \frac{k_2}{k_{-2}}$$

à l'équilibre, enthalpie libre standard de réaction définie comme  $\Delta_r G^\circ = -RT \ln K^\circ$

$$\text{d'où } \frac{[P_1]}{[P_2]} = \frac{K^\circ_1}{K^\circ_2} = \exp\left(-\frac{\Delta_r G^\circ_1 - \Delta_r G^\circ_2}{RT}\right) \quad \text{et d'après l'hypothèse } \Delta_r G^\circ_2 < \Delta_r G^\circ_1 < 0$$

→ aux temps longs,  $\frac{[P_1]}{[P_2]} < 1$  :

- le produit  $P_2$  est majoritaire
- $P_2$  est le produit le plus stable, c'est le produit thermodynamique
- la réaction est sous contrôle thermodynamique.

11

**Conditions opératoires****Bilan**

Pour prévoir les produits d'une réaction, il faut analyser la stabilité des produits (considérations thermodynamiques) ainsi que la stabilité des états de transition (considérations cinétiques)

**Influence du temps de réaction**

Contrôle cinétique : temps courts (équilibres non atteints), le produit majoritaire est celui qui se forme le plus rapidement = produit cinétique

Contrôle thermodynamique : temps longs (équilibres atteints), le produit majoritaire est le plus stable = produit thermodynamique

**Influence de la température**

En se basant sur l'équation d'Eyring  $k = \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta_r G^\ddagger}{RT}\right)$ , si la température  $T$  augmente :

→ les vitesses de réaction augmentent (sens direct et inverse)

→ l'équilibre thermodynamique est atteint plus rapidement

Contrôle cinétique : température faible  $\downarrow$  réaction non souhaitée en chauffant

Contrôle thermodynamique : température élevée

La thermodynamique ne peut pas être modifiée → jouer sur les aspects cinétiques : énergies différentes → sélectivités différentes

12

**Cas général et cas particuliers**

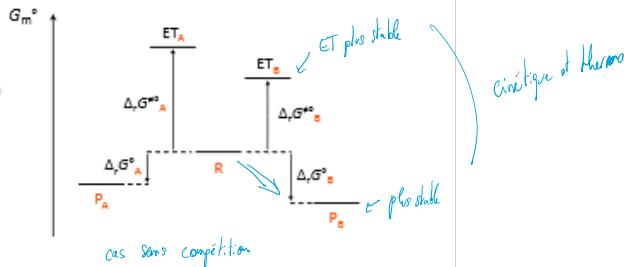
Les deux régimes de contrôles (cinétique et thermodynamique) sont des cas limites, de nombreuses réactions donnent des résultats intermédiaires

**Cas sans compétition**

Dans certains cas, si le produit cinétique correspond également au produit thermodynamique : il n'y a pas de compétition

$P_B$  se forme le plus vite  
→ produit cinétique

$P_B$  est le produit le plus stable  
→ produit thermodynamique

**Cas sans équilibre**

Il peut arriver qu'une réaction ne soit pas réversible, par exemple, si un produit est éliminé du milieu en cours de réaction ou si un produit formé est particulièrement stable. → SF pas appliquée

Dans ce cas, l'équilibre n'est jamais atteint et la proportion des produits est régie par le contrôle cinétique.

13

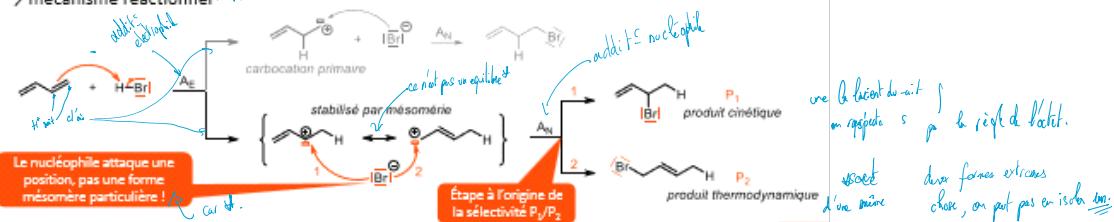
**Retour à l'exemple introductif** : hydrobromation du buta-1,3-diène

	$\xrightarrow{HBr}$	 $P_2$	 $P_1$	
Température, durée		1-bromobut-2-ène	3-bromobut-1-ène	4-bromobut-1-ène
-78 °C, 3 h	19%	<b>81%</b>	traces	
20 °C, 40 j	<b>87%</b>	13%	traces	

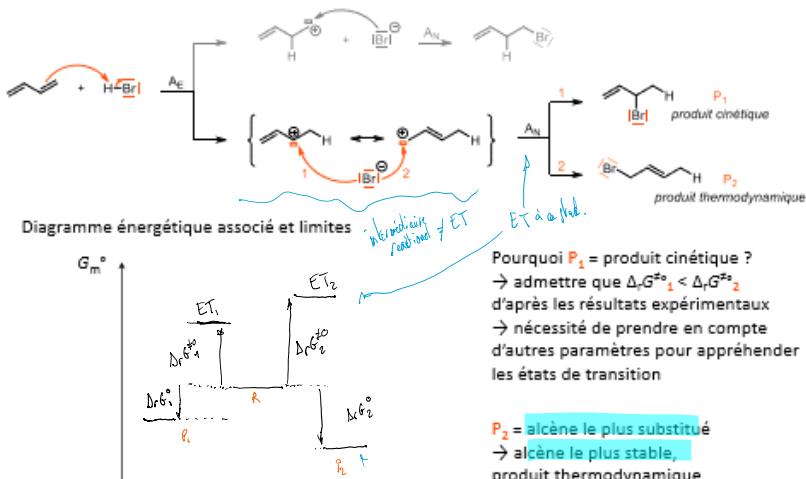
$P_2$  majoritaire aux temps longs et à haute température → produit thermodynamique

$P_1$  majoritaire aux temps courts et à basse température → produit cinétique

→ mécanisme réactionnel → similaire mais pas équivalent mais pas radical



Retour à l'exemple introductif : hydrobromation du buta-1,3-diène



15

### Réaction sous contrôle thermodynamique

Réaction sous **contrôle thermodynamique** → produit majoritaire = composé le plus stable thermodynamiquement

Méthodologie - pour juger de la stabilité relative de différents produits, il faut s'intéresser :

- aux facteurs **stabilisants** : conjugaison, degré de substitution d'un liaison C=C, liaison hydrogène intramoléculaire... *aromatique ou non*
- aux facteurs **déstabilisants** : encombrement stérique, tension de cycle...

→ l'expérimentateur ne peut pas influencer la sélectivité de la réaction

### Réaction sous contrôle cinétique

Réaction sous **contrôle cinétique** → produit majoritaire = composé issu du chemin d'énergie minimale (énergie d'activation la plus faible)

Méthodologie - pour interpréter ou prévoir une sélectivité sous contrôle cinétique, il faut :

- déterminer l'étape du mécanisme réactionnel (pas nécessairement l'étape cinétiquement déterminante) à l'origine de la sélectivité
- pour l'étape en question, identifier le chemin réactionnel d'énergie minimale

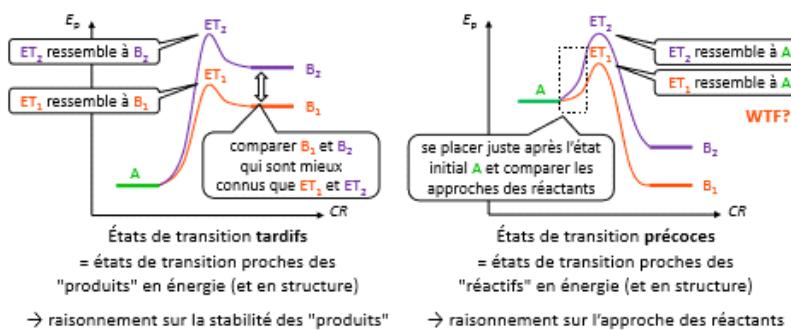
16

### Contrôle cinétique : détermination du chemin réactionnel d'énergie minimale

**Postulat de Hammond** (Hammond-Leffler) = lorsque deux états successifs sur un chemin réactionnel sont proches en énergie potentielle, leur interconversion ne nécessite qu'une faible modification de structure moléculaire → états proches en énergie = proches en structure (*à l'état suivant*)

→ un état de transition ressemble structurellement à l'entité dont l'énergie est la plus proche

A = substrat-réactif ou intermédiaire réactionnel,  $B_1 / B_2$  = produit ou intermédiaire réactionnel



17

## Contrôle cinétique : état de transition précoce et approche des réactifs

Détermination du chemin réactionnel d'énergie minimale pour les états de transition précoce :

→ raisonnement sur l'approche des réactifs avec hypothèse de non croisement des profils réactionnels entre l'état initial et l'état de transition.



→ raisonnement sur l'approche des réactifs valide      → raisonnement sur l'approche des réactifs faux

Cas de croisement des profils réactionnels rares, hypothèse de non croisement valable dans la plupart des cas

→ hypothèse à faire dans tous les cas rencontrés au programme

18

## Retour à l'exemple introductif : hydrobromation du buta-1,3-diène

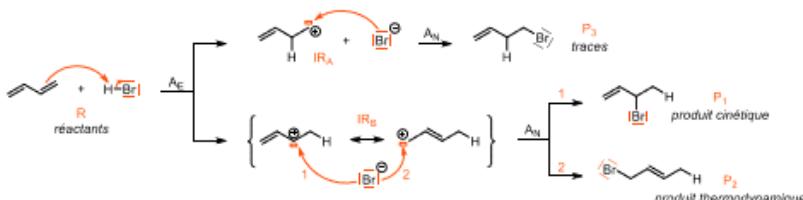
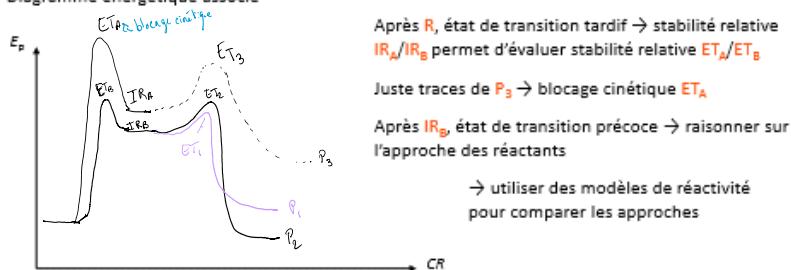


Diagramme énergétique associé



19

## Contrôle cinétique : approche des réactifs et équation de Klopman Salem

L'équation de Klopman Salem traduit la variation d'énergie potentielle du système ( $\Delta E_p$ ) lorsque deux espèces chimiques entrent en interaction

$$\Delta E = \underbrace{\left( - \sum_{a,b} (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab} \right)}_{\Delta E_{stérique}} + \underbrace{\left( \sum_{k < \ell} \frac{Q_k Q_\ell}{\epsilon R_{k\ell}} \right)}_{\Delta E_{électrostatique}} + \underbrace{\left( \sum_r^{\text{occ.}} \sum_s^{\text{occ.}} - \sum_s^{\text{occ.}} \sum_r^{\text{occ.}} \frac{2(\sum_{a,b} c_{ra} c_{sb} \beta_{ab})^2}{E_r - E_s} \right)}_{\Delta E_{orbitalaire}}$$

1<sup>er</sup> terme déstabilisant > 0 :  
encombrement moléculaire  
= interactions à quatre électrons d'orbitales pleines

2<sup>nd</sup> terme > 0 ou < 0 :  
interactions électrostatiques (répulsives ou attractives) entre espèces chargées ou fortement polarisées

3<sup>rd</sup> terme stabilisant < 0 :  
interactions entre orbitales occupées et vides de même symétrie et proches en énergie

Ces facteurs stériques, électrostatiques et orbitalaires coexistent

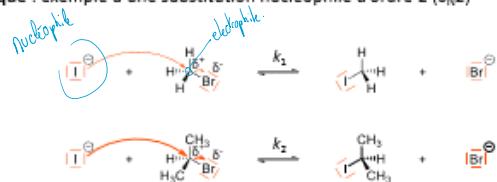
Mais si pour une réaction donnée l'un d'eux prédomine, on dit que la réaction est sous :

- contrôle cinétique stérique
- contrôle cinétique électrostatique (ou contrôle cinétique de charge)
- contrôle cinétique orbitalaire

Rappel : nous cherchons à comparer les approches des réactifs

→ mesure relative (pas absolue) de  $\Delta E_p$ , c'est-à-dire  $\Delta(\Delta E_p)$

## Contrôle cinétique : approche des réactants et équation de Klopman Salem

Contrôle cinétique stérique : exemple d'une substitution nucléophile d'ordre 2 ( $S_N2$ )

$\frac{k_2}{k_1} = 10^4 \rightarrow$  la réaction 1 est  $10^4$  fois plus rapide

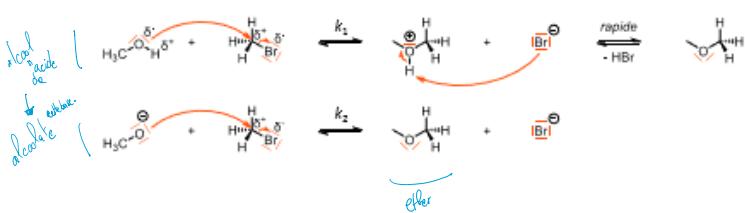
Pas de différence d'un point de vue électrostatique : espèces chargées identiques

Peu de différences d'un point de vue orbitalaire : interactions orbitales proches (liaisons rompues et créées identiques)

→ contribution stérique répulsive ( $\Delta E_{stérique} > 0$ ) prépondérante pour expliquer la différence de réactivité

21

## Contrôle cinétique : approche des réactants et équation de Klopman Salem

Contrôle cinétique électrostatique (contrôle cinétique de charge) : exemple d'une substitution nucléophile d'ordre 2 ( $S_N2$ )

$\frac{k_2}{k_1} = 10^6 \rightarrow$  la réaction 2 est  $10^6$  fois plus rapide

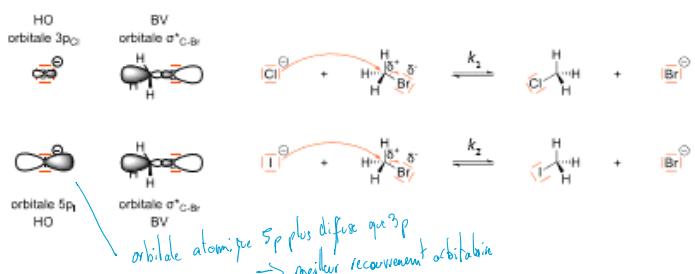
Pas de différence d'un point de vue stérique : substrat électrophile identique dans chaque cas

Peu de différences d'un point de vue orbitalaire : interactions orbitales proches (liaisons rompues et créées identiques)

→ contribution électrostatique attractive ( $\Delta E_{électrostatique} < 0$ ) prépondérante pour expliquer la différence de réactivité

22

## Contrôle cinétique : approche des réactants et équation de Klopman Salem

Contrôle cinétique orbitalaire : exemple d'une substitution nucléophile d'ordre 2 ( $S_N2$ )

$\frac{k_2}{k_1} = 10^3 \rightarrow$  la réaction 2 est  $10^3$  fois plus rapide

Pas de différence d'un point de vue stérique : substrat électrophile identique dans chaque cas

Pas de différence d'un point de vue électrostatique : nucléophiles de charges identiques

→ contribution orbitalaire stabilisante ( $\Delta E_{orbitalaire} < 0$ ) prépondérante pour expliquer la différence de réactivité

23

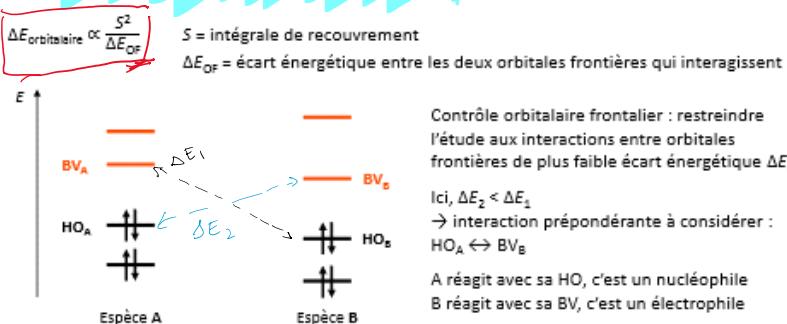
Contrôle cinétique orbitalaire : théorème de Fukui (approximation des orbitales frontières)

D'après l'équation de Klopman Salem, il faut considérer toutes les interactions orbitalaires possibles

Mais il est possible de simplifier ce terme en utilisant le **théorème de Fukui** :

Lors de l'approche de deux réactants, les interactions orbitalaires les plus importantes sont celles qui s'établissent entre les **orbitales frontières** des deux systèmes :

- **orbitale la plus haute occupée (HO)** d'un réactant (*HO<sub>A</sub>*) ou *anglais* (*HOMO*)
- **orbitale la plus basse vacante (BV)** de l'autre réactant (*BV<sub>B</sub>*) ou *anglais* (*LUMO*)

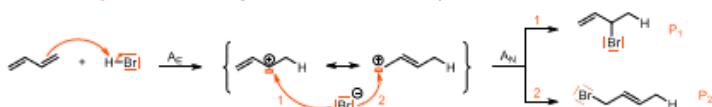


**IMPORTANT**

K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu, J. Chem. Phys. 1952, 20, 722-725. <https://doi.org/10.1063/1.1700522>

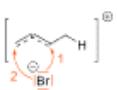
24

Retour à l'exemple introductif : hydrobromation du buta-1,3-diène



Sous contrôle cinétique, pourquoi **P<sub>1</sub>** est-il majoritaire ?

→ étudier l'approche des réactants (ion bromure et carbocation), comparer les chemins réactionnels **1** et **2**



Contribution stérique → par la différence d'encombrement

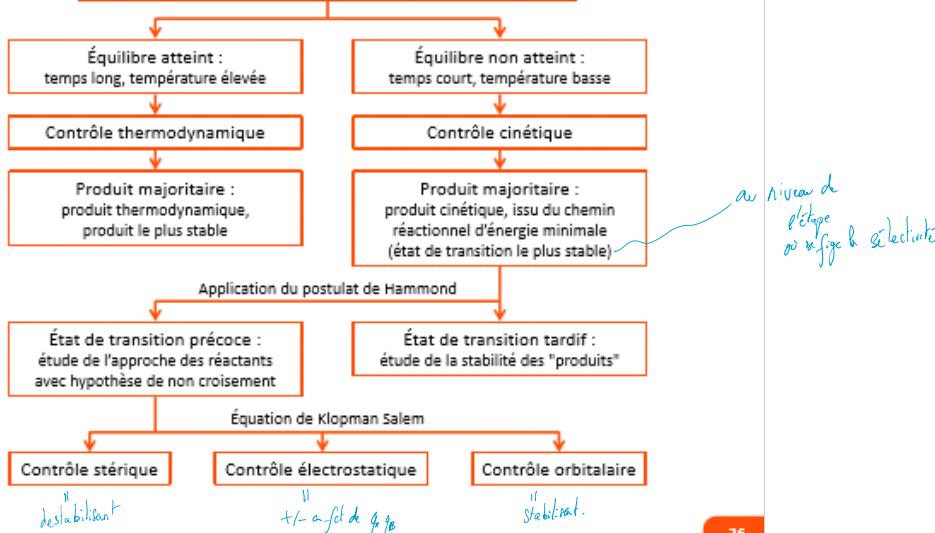
Contribution orbitalaire → par la différence d'importance orbitalaire.

Contribution électrostatique → carbone possédant la plus grosse charge partielle (densité électronique), site préférentiel

→ contrôle cinétique de charge

25

#### Compétition contrôle thermodynamique / contrôle cinétique



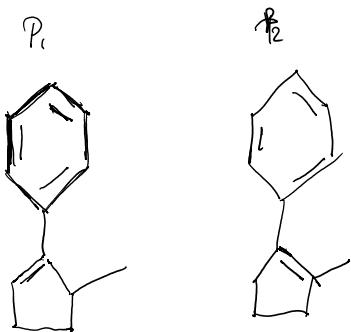
26

# TD: Chapitre 1

13 November 2024 14:00

## I. Atiles de descriptions riadias en chimie orga.

### 1.1 Contrôle cinétique et thermo



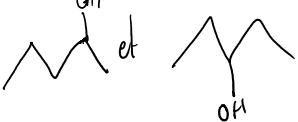
1) → isomères de constitution

Pour les isomères de constitution il y a 3 cas faciles:

de fonction:



de position



de chaîne.



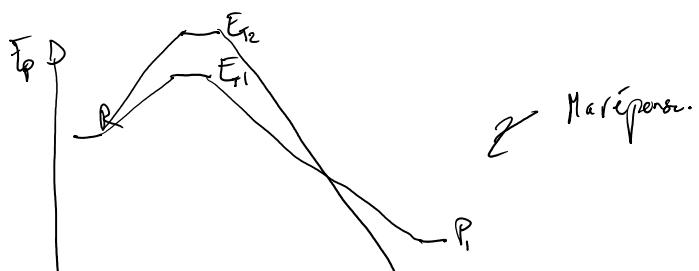
→ régioisométrie ici car la double liaison dans 2 régions.

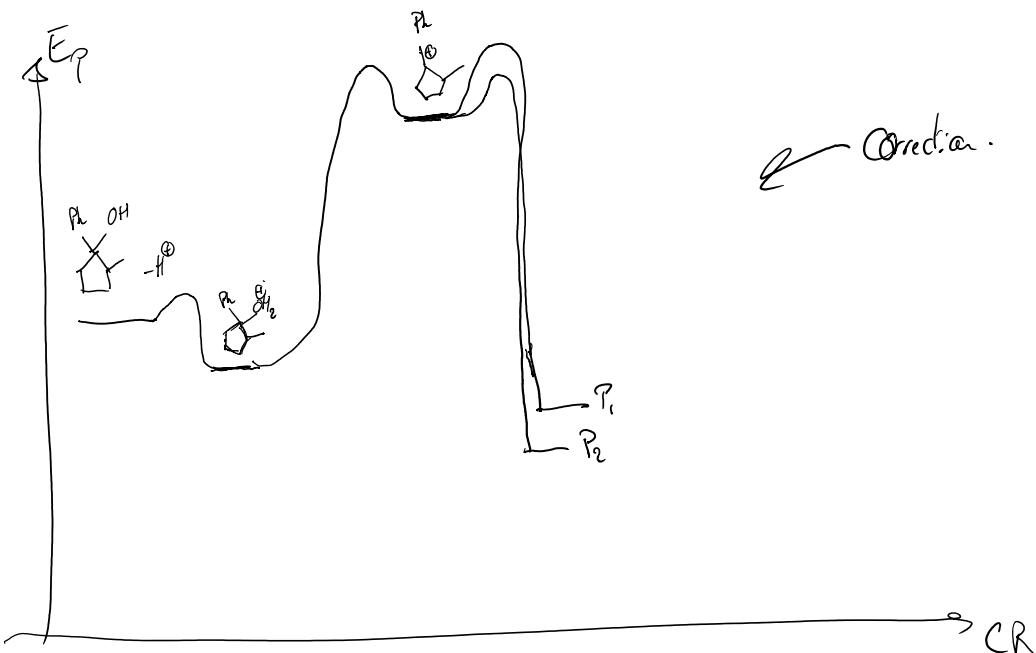
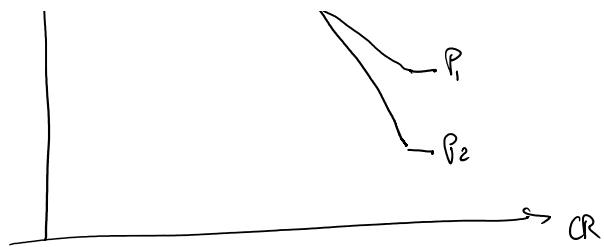
⇒ régiosélectivité.

2). P<sub>r</sub> produit thermo car stable à + long

P<sub>i</sub> produit cinétique car produit plus v.t.

3.





- 4). Comment on fait varier les quantités  $P_1$  et  $P_2$   
 ↳ varier le temps de réaction + température.

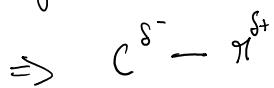
5)  $\Delta_r G = -RT \ln K$

## 1.2) Sélectivité d'addition des organométalliques.

- 1) Dangereux pour l'environnement, Corrosif, Toxique / Inflammable  
 ↳ Sûr si adapté Toxicité aigu ideale + sorbante ↑ tenir éloigné de source chaleur.  
 des déchets gants, masques blouse.

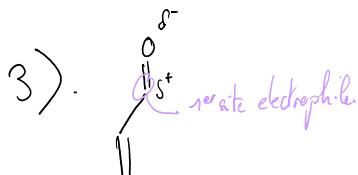
- 2). En général liaison C- $\eta_e$   $\delta_C > \delta_{\eta_e}$
- $\Sigma^-$        $\delta^+$

2). En général liaison C-7k  $\delta C > \delta N$



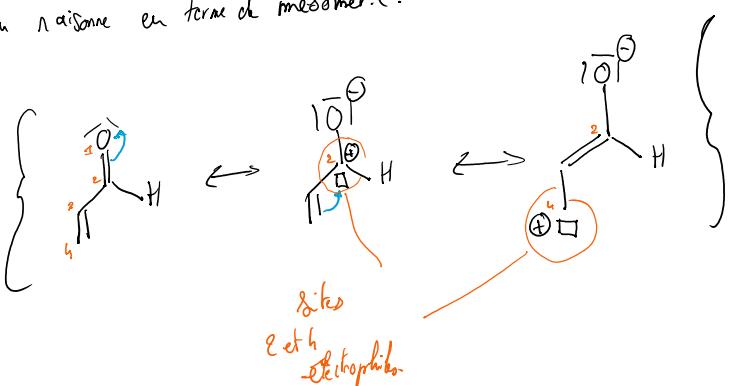
C	Li	$\pi_g$	Cu
2.55	0.98	1.31	1.9

$\Rightarrow$  C est un électrophile.



3

S'il y a liaison en termes de mesométrie:



4) Pas stérique  $\rightarrow$  H les nucléophiles ont à peine le même comportement.

- 5)
- Carbone 2  $\rightarrow$  charge  $\delta^+$  élevé (0.21) donc si contrôle de charge  $\rightarrow$  2 orbitalaire  $\rightarrow$  4-
  - Carbone 4  $\rightarrow$  coefficient orbitalaire pas grand

Pour le Li charge plus importante  $\rightarrow$  sous contrôle de charge.

Set 1  $\rightarrow$  max de charges  $\rightarrow$  charges max et  $\Delta E_{\text{max}} \rightarrow$  orbitale min

Set 3  $\rightarrow$  max orbitalaire  $\rightarrow$  charge min et  $\Delta E_{\text{min}} \rightarrow$  orbitale max

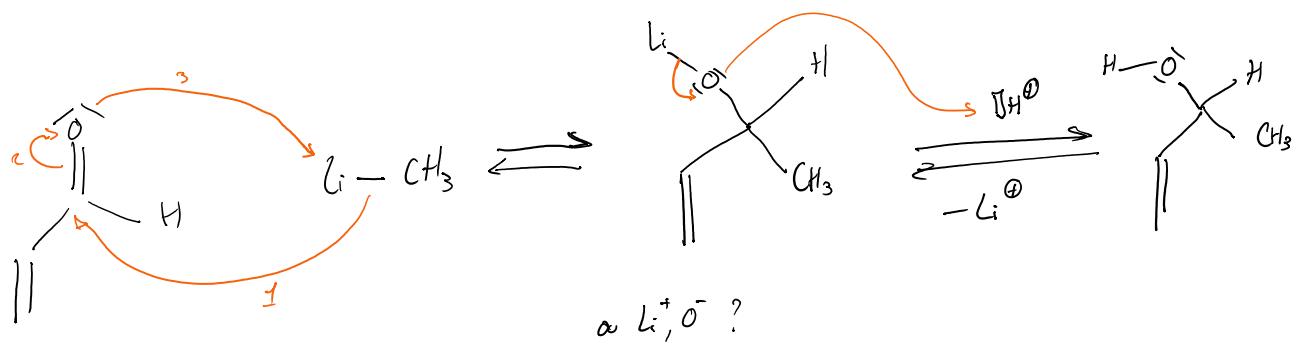
Set 2  $\rightarrow$  n'échange  $\rightarrow$  50/50.

Utiliser  $\neq$  ne tout permet pas d'être sélectif.

5

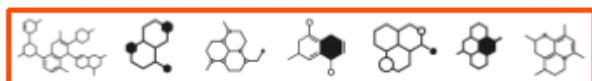


5)





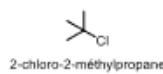
## Chimie Organique

Chapitre 2  
Réactivité des dérivés halogénés et des alcools

floris.chevallier@ens-lyon.fr

1

**Dérivés halogénés des alcanes** (halogénoalcanes ou halogénures d'alkyle) =  
dérivés d' alcanes dont un atome d'hydrogène est remplacé par un halogène



Élément	C	F	Cl	Br	I
$\chi$ (Pauling)	2,55	3,98	3,16	2,96	2,66

Évolution de l'électronégativité :

Composé	H <sub>3</sub> C-H	H <sub>3</sub> C-F	H <sub>3</sub> C-Cl	H <sub>3</sub> C-Br	H <sub>3</sub> C-I
T <sub>ébullition</sub> (°C)	-164	-78	-24	3	42
d <sub>CX</sub> (pm)	101	135	177	194	214
E <sub>Dissociation</sub> (kJ.mol <sup>-1</sup> )	435	485	327	285	213
$\mu$ (D)	0	1,92	2,05	2,01	1,87

Moment dipolaire  $\mu$  : dépend de l'électronégativité  $\chi$  et de la distance  $d$ Température d'ébullition T<sub>E</sub> (augmente de F à I) : dépend du moment dipolaire et de la polarisabilitéCar augmentation des interactions van der Waals entre - dipôle permanent / dipôle induit (Debye)  
- dipôle induit / dipôle induit (London)

(Keesom, Debye, London forces)

2

X = halogène (généralement Cl, Br ou I) :

- atome polarisable

- faible énergie de liaison C-X



*les deux substituants peuvent avec le doublet d'électrons de la liaison covalente C-X (rupture hétérolytique)*

*peut avec les i / homolytique : donner toute son e-*

Deux grands types de réactivités seront envisagées ici :

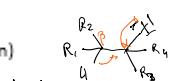
→ substitution nucléophile



Nucléophile = espèce chimique riche en électrons susceptible de donner un doublet d'électrons à un électrophile pour former une liaison covalente

Électrophile = espèce chimique déficiente en électrons susceptible de capter un doublet d'électrons d'un nucléophile pour former une liaison covalente

→ β-élimination (déshydrohalogénéation)

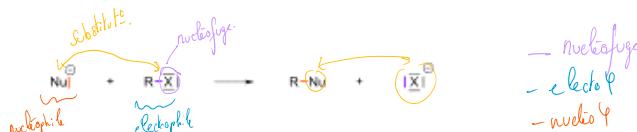


Base selon Brønsted = espèce chimique susceptible de capturer un ou plusieurs protons

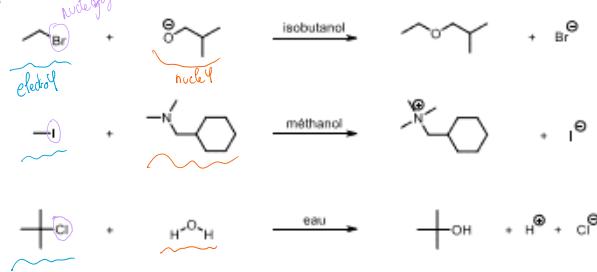
Acide selon Brønsted = espèce chimique susceptible de céder un ou plusieurs protons

3

Substitution nucléophile : réaction mettant en jeu un réactif nucléophile et un substrat électrophile porteur d'un groupement nucléofuge, qui aboutit à la substitution du groupement nucléofuge par le réactif nucléophile



Exemples :



4

## Mécanismes de substitution

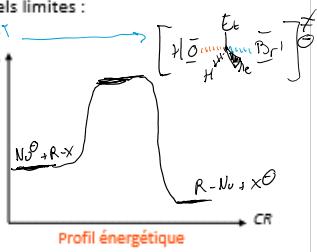


Substitution nucléophile aliphatique, deux mécanismes réactionnels limites :

**Cinétique :**

Unique acte élémentaire bimoléculaire  $\rightarrow v = k [\text{Nu}^\ominus] \cdot [\text{R-X}]$

Loi de vitesse d'ordre global 2, avec un ordre partiel de 1 vis-à-vis du nucléophile et du dérivé halogéné

**Mécanisme en une étape :**

- synchrone = les liaisons se forment et se rompent à la même vitesse
- concerté = les liaisons se forment et se rompent au cours d'un unique acte élémentaire
- attaque en *anti* = attaque du nucléophile par le côté opposé au départ du nucléofuge

**Stéréochimie** → inversion de la configuration relative d'un éventuel centre chiral (retournement d'un parapluie) = **inversion de Walden**

Mais changement de stéréodescripteur R/S uniquement si le nucléophile et le nucléofuge ont le même ordre de priorité d'après les règles de Cahn-Ingold-Prelog

Stéréoisomère formé dépend du stéréoisomère de départ = réaction **stéréospécifique**

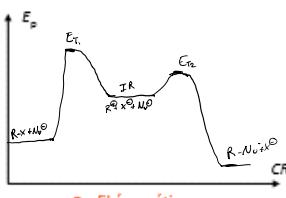
## Mécanismes de substitution



Substitution nucléophile aliphatique, deux mécanismes réactionnels limites :

**Substitution nucléophile d'ordre 1 ( $S_N1$ )****Mécanisme en deux étapes :**

- 1<sup>re</sup> étape cinétiquement déterminante : départ du nucléofuge avec formation d'un carbocation plan
- 2<sup>nd</sup> étape n'intervient pas dans la loi de vitesse : attaque du nucléophile sur le carbocation



Profil énergétique

**Cinétique :**

Deux actes élémentaires avec étape cinétiquement déterminante monomoléculaire  $\rightarrow v = k [\text{R-X}]$   
Loi de vitesse d'ordre global 1, avec un ordre partiel de 1 vis-à-vis du dérivé halogéné uniquement

**Stéréochimie** : le nucléophile a autant de chances d'attaquer de chaque côté du carbocation plan

→ si la réaction est effectuée à partir d'un unique énantiomère d'halogénoalcane R-X, on obtient un mélange équimolaire d'énantiomères (mélange racémique) de produits R-Nu

→ absence de stéréosélectivité (pas de formation prédominante d'un stéréoisomère)

Facteurs influençant les  $S_N$ 

Substitution nucléophile aliphatique, deux mécanismes réactionnels limites :

**Substitution nucléophile d'ordre 1 ( $S_N1$ ) vs Substitution nucléophile d'ordre 2 ( $S_N2$ )**

Réalité expérimentale : mélange des deux mécanismes dans des proportions variables

→ compétition entre  $S_N1$  et  $S_N2$

→ mécanisme peut être décrit comme étant une contribution pondérée des deux mécanismes limites  $S_N1$  et  $S_N2$  où  $v = k_1 [\text{R-X}] + k_2 [\text{Nu}^\ominus] \cdot [\text{R-X}]$

Paramètres expérimentaux influençant sur la nature du mécanisme de substitution nucléophile :

- nature du dérivé halogéné (classe)
- nature du nucléophile
- nature du groupement nucléofuge
- solvant (polarité, caractère dissociant, proticité)

$S_N1$  ou  $S_N2$  majoritaire ?

La réaction est sous contrôle cinétique → raisonner sur l'effet des paramètres expérimentaux sur la stabilisation/déstabilisation de l'état de transition pour l'étape cinétiquement déterminante

Pour la  $S_N1$  : état de transition tardif → raisonner sur l'intermédiaire carbocationique proche en énergie et en structure de l'état de transition (postulat de Hammond)

Pour la  $S_N2$  : état de transition précoce → étude de l'approche des réactants

7

Facteurs influençant les  $S_N$ 

Quelques  
notes au bord :

Nature de la chaîne carbonée

bromoalcano	1°	2°	3°	tertiaire
vitesse relative $S_N1$	1	1	12	$1,2 \cdot 10^6$
vitesse relative $S_N2$				

$S_N1$  : la vitesse de la réaction augmente avec la substitution du carbone portant l'halogène

Raisonner sur la stabilité de l'intermédiaire de réaction (postulat de Hammond) :

Un carbocation est d'autant plus stable qu'il est substitué

bromoalcano	1°	2°	3°	tertiaire
vitesse relative $S_N2$	145	1	$7,7 \cdot 10^{-3}$	$4,0 \cdot 10^{-6}$
vitesse relative $S_N1$				

$S_N2$  : la vitesse de la réaction diminue avec la substitution du carbone portant l'halogène

Raisonner sur l'approche des réactants :

Plus le carbone est substitué, plus  $\Delta E_{stérique}$  est désstabilisant

Effet de la classe de l'halogénoalcano = effet prépondérant

Halogénoalcanes **primaires** → mécanisme  $S_N2$  quasi-exclusivement

Halogénoalcanes secondaires → compétition entre mécanismes  $S_N1$  et  $S_N2$

Halogénoalcanes **tertiaires** → mécanisme  $S_N1$  quasi-exclusivement

8

Facteurs influençant les  $S_N$ 

Nature du nucléophile

$S_N1$  : faible influence du nucléophile car il n'intervient pas dans l'étape cinétiquement déterminante

$S_N2$  : réaction rapide si le nucléophile est efficace :
 

- peu encombré ( $\Delta E_{stérique}$  plus faible)
- chargé ( $\Delta E_{électrostatique}$  plus avantageux)
- polarisable ( $\Delta E_{orbitale}$  plus avantageux)

nucléophile	$\text{H}_3\text{C}-\text{OH}$	$\text{F}^\ominus$	$\text{Cl}^\ominus$	$\text{Br}^\ominus$	$\text{I}^\ominus$
vitesse relative $S_N2$	1	500	$2,4 \cdot 10^4$	$6,0 \cdot 10^5$	$2,6 \cdot 10^7$

Effet de la nature du nucléophile = effet secondaire

$\text{I}^\ominus > \text{HO}^\ominus, \text{RO}^\ominus, \text{NC}^\ominus, \text{Br}^\ominus > \text{Cl}^\ominus > \text{RCO}_2^\ominus, \text{F}^\ominus > \text{H}_2\text{O}, \text{RCO}_2\text{H}, \text{ROH}$

Nucléophiles forts

→ mécanisme  $S_N2$  privilégié

Nucléophiles faibles

→ mécanisme  $S_N1$  privilégié

*Nicot : mais que la  $S_N1$  se mettra plus.*

Nature du nucléofuge

Dans les deux cas ( $S_N1$  et  $S_N2$ ), la vitesse de la réaction augmente avec la polarisabilité de la liaison C-X du nucléofuge :  $\text{I}^\ominus > \text{Br}^\ominus > \text{Cl}^\ominus > \text{F}^\ominus > \text{HO}^\ominus$  (même ordre que la nucléophilie)

9

Dans les deux cas ( $S_N1$  et  $S_N2$ ), la vitesse de la réaction augmente avec la polarisabilité de la liaison C-X du nucléofuge :  $I^- > Br^- > Cl^- > F^- > HO^-$  (même ordre que la nucléophilie)

9

## Dérivés halogénés

## Propriétés des solvants



### Caractéristiques d'un solvant :

*Moment de Debye*

- caractère **polaire** = capacité du solvant à ioniser, à former des paires d'ions  
 $NaCl \rightarrow (Na^+; Cl^-)$

mesuré par le moment dipolaire  $\mu$  :  $\mu_{hexane} = 0 \text{ D} \rightarrow \text{non ionisant}$   
 $\mu_{DMF} = 3,8 \text{ D} \rightarrow \text{très ionisant}$  *NaCl formé.*

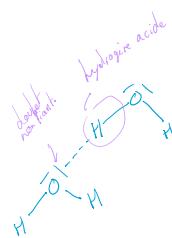
- caractère **dissociant** = capacité du solvant à séparer, à dissocier les paires d'ions  
 $(Na^+; Cl^-) \rightarrow (Na^+) + (Cl^-)$

mesuré par la constante diélectrique relative  $\epsilon_r$  :  $\epsilon_r(\text{hexane}) = 1,9 \rightarrow \text{non dissociant}$   
 $\epsilon_r(\text{DMF}) = 36,7 \rightarrow \text{très dissociant}$

- caractère **protique** = capacité à établir des liaisons hydrogène (donneur-H $\cdots$ accepteur)

Liaison hydrogène H = interaction électrostatique stabilisante entre un atome d'hydrogène acide (lié à un atome électronégatif N, O, F) et un autre atome électronégatif (N, O, F) possédant un doublet non liant

Solvation : les molécules de solvants s'arrangent autour des espèces à solvater et forment des interactions de type des liaisons hydrogène (et van der Waals)



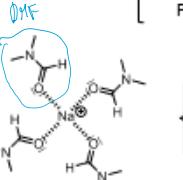
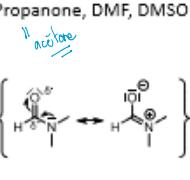
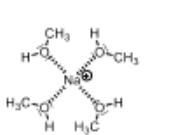
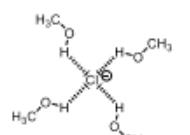
10

## Dérivés halogénés

## Propriétés des solvants



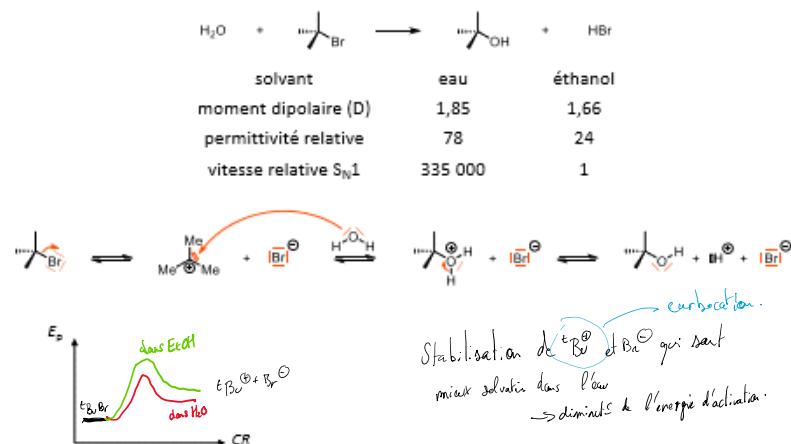
### Classification des solvants :

<b>Apolaire</b>	Hexane, toluène, pentane, tétrachlorométhane	Non ionisant et non dissociant	<b>Ne solvate pas les cations et les anions</b> ) <i>Hautement carboné</i>
<b>Polaire aprotique</b>	Diéthyléther, dichlorométhane	Ionisant et faiblement dissociant	<b>Solvate faiblement</b> anions et cations
	Propanone, DMF, DMSO	Fortement ionisant et dissociant	<b>Solvate plus fortement les cations que les anions</b>
			→ cations fortement solvatés par effet engagant → anions faiblement solvatés car charges positives du solvant peu accessibles
<b>Polaire protique</b>	Éthanol, méthanol, eau	Fortement ionisant et dissociant	<b>Solvate fortement</b> anions et cations
			→ cations solvatés par doublets du solvant → anions solvatés par liaison H

11

## Nature du solvant

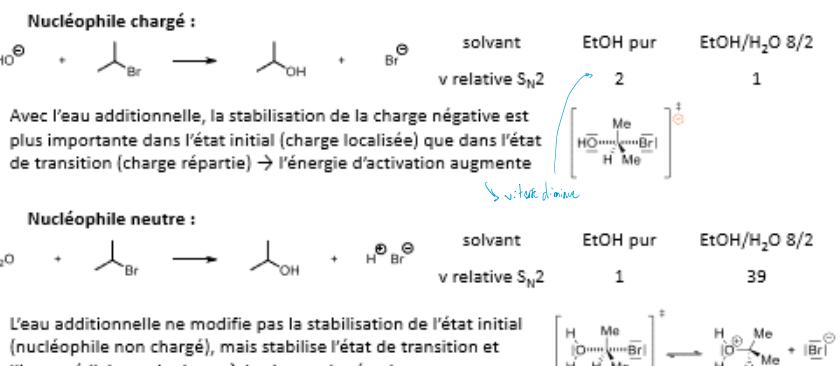
$S_N1$  : pour accélérer la réaction, il faut stabiliser le carbocation et séparer le carbocation du nucléofuge  
 → plus le solvant est polaire, dissociant et protique, plus la réaction est rapide



12

## Nature du solvant

$S_N2$  : pour accélérer la réaction, il faut stabiliser l'état de transition qui est polarisé  
 → un solvant polaire permet d'accélérer la réaction



Les solvants protiques interagissent par liaison hydrogène avec les nucléophiles chargés  
 → diminution de la nucléophilie → cinétique du mécanisme  $S_N2$  ralentie

13

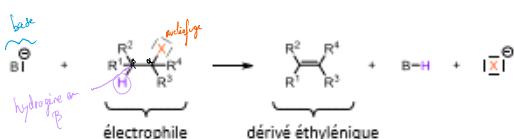
Récapitulatif  $S_N2$  /  $S_N1$ 

	$S_N2$	$S_N1$
Ordre de vitesse	Ordre 2, bimoléculaire	Ordre 1, monomoléculaire
Étapes élémentaires	Une étape, concertée	Deux étapes, avec carbocation
États de transition		
Stéréosélectivité de la réaction	100% énantiométrique, inversion de Walden	Non stéréosélective, carbocation plan
Stéréospécificité	100% énantiospécifique	Non stéréospécifique
Chaîne carbonée	Peu encombrée	La plus substituée possible
Nucléophile	Chargé, petit et polarisable	Faible influence
Nucléofuge	Polarisable	Polarisable
Solvant	Polaire et aprotique	Polaire et dissociant

14

 $\beta$ -Élimination

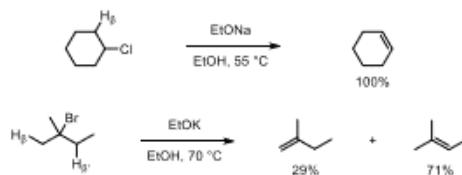
$\beta$ -Élimination (déshydrohalogénéation) : réaction mettant en jeu une base et un substrat électrophile porteur de 1) un groupement nucléofuge et 2) un atome d'hydrogène en  $\beta$ , qui aboutit à l'élimination du groupement nucléofuge et de l'atome d'hydrogène pour mener à un dérivé éthyénique.



Caractéristiques :

- nécessité d'avoir un atome d'hydrogène en  $\beta$  du nucléofuge
- utilisation d'une base
- chauffage généralement nécessaire

Exemples :

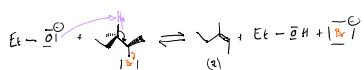


15

 $\beta$ -Élimination

$\beta$ -Élimination, deux mécanismes réactionnels limites :

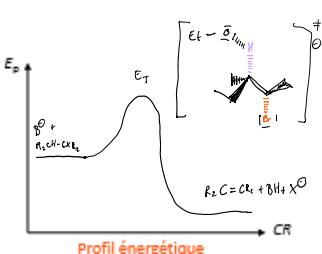
$\beta$ -Élimination d'ordre 2 (E2)



Cinétique :

Unique acte élémentaire bimoléculaire  $\rightarrow v = k [B^-][R-X]$

Loi de vitesse d'ordre global 2, avec un ordre partiel de 1 vis-à-vis de la base et du dérivé halogéné



Mécanisme concerté en une étape :

- élimination antipériplanaire = angle dièdre H-C-C-X égal à 180° pour optimiser les recouvrements orbitaux lors de la formation de C=C

Stéréochimie : stéréoisomère formé (diastéréoisomère Z ou E) dépend du stéréoisomère de départ (centres stéréogènes)  $\rightarrow$  réaction stéréospécifique

Régiosélectivité : règle de Zaitsev (ou Saytzeff ou Saytzev)

Lors d'une déshydrohalogénéation on obtient majoritairement l'alcène le plus stable, qui correspond à l'alcène le plus substitué (effet inductif donneur) sauf s'il y a une source de stabilisation supplémentaire comme de la conjugaison

hyperconjugaison



	E2	E1
Ordre de vitesse	Ordre 2, bimoléculaire	Ordre 1, monomoléculaire
Étapes élémentaires	Une étape, concertée	Deux étapes, avec carbocation
États de transition		
Stéréosélectivité de la réaction	100% diastéréosélective, élimination antipériplanaire	Diastéréosélective, généralement (E) > (Z)
Stéréospécificité	100% diastéréopécifique	Non stéréospécifique
Chaîne carbonée	Plutôt substituée, faible influence	La plus substituée possible
Base	Base forte	Faible influence
Nucléofuge	Polarisable	Polarisable
Solvant	Polaire et aprotique	Polaire et dissociant

19

## Compétition substitution - élimination



## Température

Une augmentation de température favorise la  $\beta$ -élimination par rapport à la substitution nucléophile

## Structure

Encombrement : les substitutions nucléophiles sont plus sensibles à la gêne stérique que les réactions d'élimination

Nucléophilie/basicité : certains composés présentent des propriétés nucléophiles et basiques :

- bases nucléophiles et peu encombrées  $\rightarrow$  substitution nucléophile
- bases fortes et encombrées (donc peu nucléophiles)  $\rightarrow$   $\beta$ -élimination

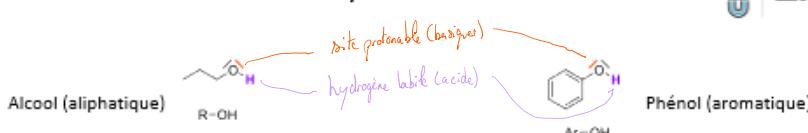
## Classe du substrat

- dérivés halogénés primaires  $\rightarrow$  substitution nucléophile
- dérivés halogénés tertiaires  $\rightarrow$   $\beta$ -éliminations

Basicité vs nucléophilie  
à des degrés  
notion basique  
pKa  
notion nucéophile  
pKa

20

## Acidité/Basicité des alcools



Resumé  
Phénol plus acide que les alcools

Ordre de grandeur des  $pK_a$  :

couples	$\text{Ar-OH}_2^{\oplus} / \text{Ar-OH}$ phenyloxonium / phénol	$\text{R-OH}_2^{\oplus} / \text{R-OH}$ alkyloxonium / alcool	$\text{Ar-OH} / \text{Ar-O}^{\ominus}$ phénol / phénolate	$\text{R-OH} / \text{R-O}^{\ominus}$ alcool / alcoolate
$pK_a$	$\approx -6$	$\approx -2$	$\approx 10$	$\approx 16-18$

Comment justifier le positionnement relatif des alcools par rapport aux phénols ?

$\rightarrow$  raisonner sur la stabilité de la base conjuguée : plus la base est stable, plus l'acide conjugué est fort

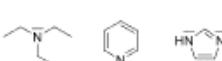


Quelle base choisir pour déprotoner un alcool ou un phénol ?

couples	$\text{NH}_3 / \text{Na}^{\oplus} \text{NH}_2^{\ominus}$ ammoniac / amidure de sodium	$\text{H}_2 / \text{Na}^{\oplus} \text{H}^{\ominus}$ dihydrogène / hydrure de sodium	$i\text{Pr}_2\text{NH} / \text{Na}^{\oplus} i\text{Pr}_2\text{N}^{\ominus}$ diisopropylamine / diisopropylamidure de lithium
$pK_a$	28	35	36

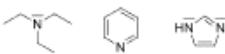
$\rightarrow$  base forte nécessaire pour déprotoner des alcools

$\rightarrow$  pas de déprotonation quantitative avec la triéthylamine ( $pK_a = 11$ ), la pyridine ( $pK_a = 5$ ) ou l'imidazole ( $pK_a = 7$ )



21

→ pas de déprotonation quantitative avec la triéthylamine ( $pK_a = 11$ ), la pyridine ( $pK_a = 5$ ) ou l'imidazole ( $pK_a = 7$ )



21

## Alcools

### Nucléophilie/Electrophilie des alcools



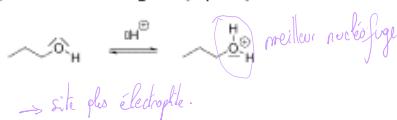
Activation (augmentation de la réactivité pour accroître la cinétique) acido-basique des alcools :

- activation de la nucléophilie après déprotonation



→ site nucléophile chargé négativement

- activation de l'électrophilie (et de la nucléofugacité) après protonation



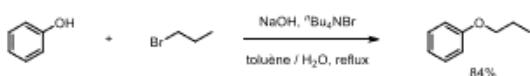
→ site plus électrophile.

22

## Alcools

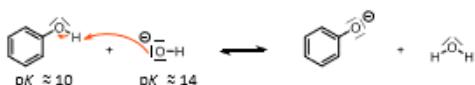
### Nucléophilie des alcools

**Activation nucléophile** : synthèse des éther-oxydes par la méthode de Williamson



Mécanisme réactionnel :

- étape 1, activation nucléophile de l'alcool (du phénol) sous forme d'alcoolate (de phénolate)



- étape 2, substitution nucléophile (mécanisme dépendant de la classe du dérivé halogéné)



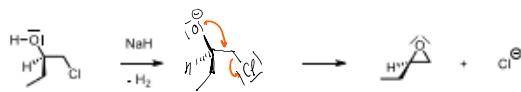
Alcoolates (ou phénolates) + dérivés halogénés tertiaires → pas de  $S_N$  pour préparer des éther-oxydes tertiaires, mais réactions d'élimination

→ on dégaine puis on pêche à l'aide d'un électrophile.

**Activation nucléophile :** synthèse des éther-oxydes dite de Williamson

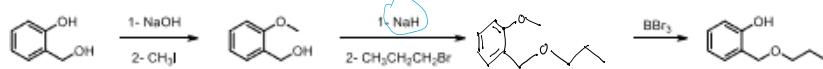
cycle Et → avec lot en énergie, très sensible

Synthèse d'époxydes par réaction intramoléculaire :



Attention  
grande réactivité

Protection de la fonction alcool par synthèse d'un éther-oxyde :



phénol,  $pK_a \approx 10$   
alcool,  $pK_a \approx 15,5$

Hydure de Sodium  
vs base très forte → pas facile à manipuler.

Protection de fonction = transformer un groupement fonctionnel pour masquer sa réactivité, afin d'éviter des problèmes de chimiosélectivité lors des étapes synthétiques ultérieures

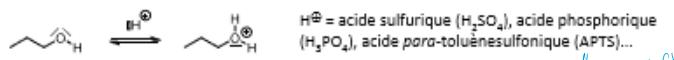
**Activation électrophile :** exaltation du caractère nucléofuge du groupe partant

Nucléofugacité comparée :

- un groupe partant est d'autant plus nucléofuge que la base libérée est polarisable
- empiriquement, un groupe partant est d'autant plus nucléofuge que la base libérée est faible

Deux approches d'activation électrophile pour les alcools :

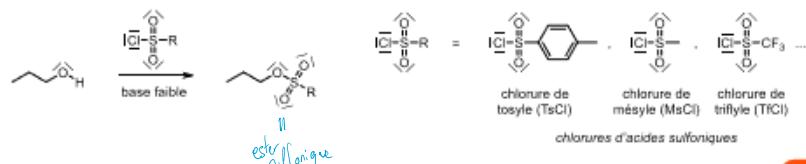
- activation *in situ* (produit pas isolé) en milieu acide



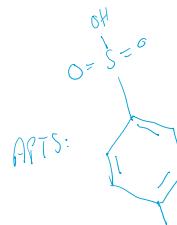
$H^{\oplus}$  = acide sulfurique ( $H_2SO_4$ ), acide phosphorique ( $H_3PO_4$ ), acide para-toluenesulfonique (APTS)...

plus l'  $O \rightarrow$  acide fort

- activation *ex situ* (produit isolés) par formation d'esters sulfoniques



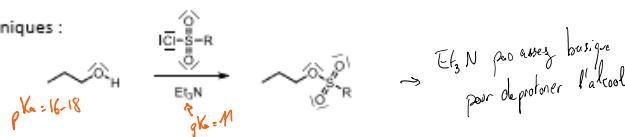
ester sulfonique



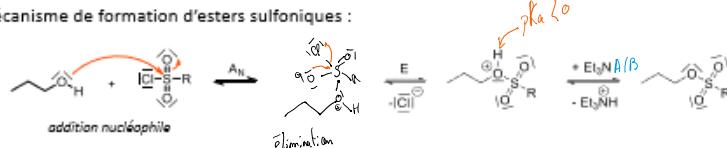
APTS:

**Activation électrophile :** exaltation du caractère nucléofuge du groupe partant

Formation d'esters sulfoniques :



Mécanisme de formation d'esters sulfoniques :



Mécanisme de la substitution :



Base conjuguée d'un acide fort, très stable  
Tso<sup>-</sup>: tosylate  
MsO<sup>-</sup>: mésylate  
Tfo<sup>-</sup>: triflate  
ici stabilisé par mésomérie

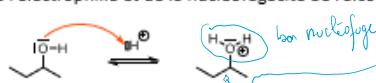
26

**Activation électrophile :** déshydratation des alcools



Mécanisme réactionnel :

- étape 1, activation de l'électrophilie et de la nucléofugacité de l'alcool sous forme d'alkyloxonium



- étape 2, β-élimination (mécanisme dépendant de la classe de l'alcool)



Régiosélectivité : règle de Zaitsev = obtention de l'alcène le plus stable

Stéréosélectivité : dépendante du mécanisme

27

**Activation électrophile :** conversion d'un alcool en dérivé halogéné par un halogénure d'hydrogène = relative seule correspond au solvat<sup>-</sup> aquiesc<sup>-</sup> à l'acid<sup>-</sup> halo<sup>-</sup> drigue



(échivie d'hydrogène abstraire)  $\Rightarrow$  acide chlorique

Mécanisme réactionnel :

- étape 1, activation de l'électrophilie et de la nucléofugacité de l'alcool sous forme d'alkyloxonium



- étape 2, substitution nucléophile (mécanisme dépendant de la classe de l'alcool)



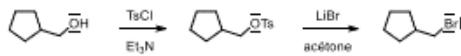
28

## Électrophilie des alcools



**Activation électrophile :** réactivité des esters sulfoniques

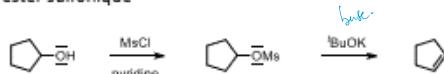
Substitution nucléophile sur un ester sulfonique



- activation préalable de la nucléofugacité de l'alcool par la transformation en ester sulfonique

- substitution par action d'un nucléophile

$\beta$ -Élimination sur un ester sulfonique



- activation préalable de la nucléofugacité de l'alcool par la transformation en ester sulfonique

-  $\beta$ -élimination par action d'une base forte

## Oxydation des alcools



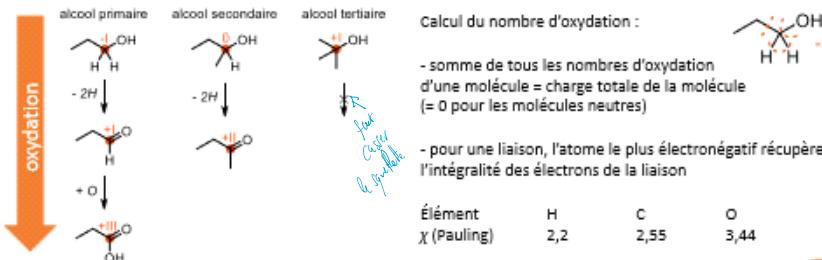
**Oxydation et réduction en chimie organique :**

**Oxydation en chimie organique :** réaction où un composé gagne  $n$  atomes d'oxygène ou perd  $2n$  atomes d'hydrogène

**Réduction en chimie organique :** réaction où un composé gagne  $2n$  atomes d'hydrogène ou perd  $n$  atomes d'oxygène

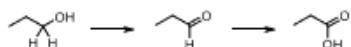
Ces définitions propres à la chimie organique ne s'opposent pas à la définition classique impliquant perte/gain d'électrons, il suffit d'écrire les demi-équations d'oxydoréductions

**Oxydation ménagée des alcools (préserve la chaîne carbonée), distinction selon la classe de l'alcool :**



et on garde la chaîne carbonée  
contre exemple une combustion  
just une oxydation mais on  
perd la structure.

Oxydation et réduction des alcools : sélectivité et choix de l'agent d'oxydation



Oxydation ménagée (= oxydation complète, combustion) des alcools primaires :

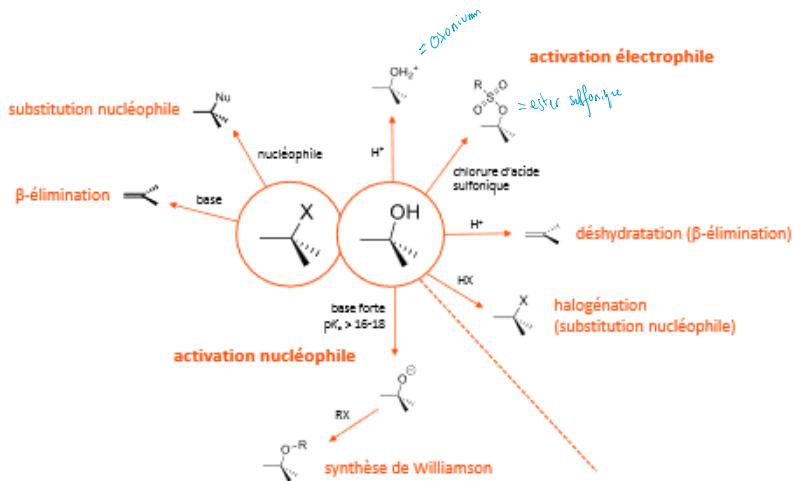
- en conditions douces → arrêt à l'aldéhyde
- en conditions dures → oxydation jusqu'à l'acide carboxylique

Oxydant	Classe de l'alcool	Produit
Dichromate de potassium ( $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ )	primaire	acide carboxylique
	secondaire	cétone
Permanganate de potassium ( $\text{KMnO}_4$ )	primaire	acide carboxylique
	secondaire	cétone
Réactif de Jones ( $\text{CrO}_3, \text{H}_2\text{SO}_4$ )	primaire	acide carboxylique
	secondaire	cétone
Réactif de Collins / Sarrett ( $\text{CrO}_3, \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ou pyridine)	primaire	aldéhyde
	secondaire	cétone
Chlorochromate de pyridinium (PCC)	primaire	aldéhyde
	secondaire	cétone

Aucun agent oxydant exigible, recours à des banques de réactions

31

Réactivité des dérivés halogénés, des alcools et apparentés



32



## 2. Réactivités des dérivés halogénés et des alcools

### 2.1. Autour des substitutions nucléophiles

On considère les dérivés halogénés A, B et C représentés sur la Figure 4.

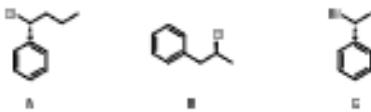


Figure 4. Structure des dérivés halogénés A, B et C.

1. Préciser la relation d'isométrie que lie les molécules A et B.

2. Déterminer le marqueur du centre stéréogène de A. Justifier la réponse.

A et B sont traités séparément par une solution aqueuse de cyanure de potassium  $K^{+}_{(aq)} + NC^{-}_{(aq)}$ . Des analyses au cours ou à l'issue des réactions avec A ou B ont permis d'extraire les informations suivantes :

- en fin de réaction avec A, le mélange réactionnel est racémique
- la cinétique de la réaction avec B met en évidence que la vitesse de réaction est proportionnelle à la concentration en ions cyanure  $NC^{-}_{(aq)}$ .

3. Donner le bilan de la transformation de A et en rendre compte par un mécanisme réactionnel.  
Comment peut-on justifier le mécanisme en question ?

4. Déterminer la nature du mécanisme de la transformation de B. Justifier la réponse.

On traite le composé C par le méthanolate de sodium  $Na^{+}_{(aq)} + CH_3O^{-}_{(aq)}$  dans le méthanol. On obtient un mélange de 58% d'un stéréoisomère de stéréodescripteur (S) et 42% d'un stéréoisomère de stéréodescripteur (R).

5. Représenter la structure des produits. Quelle relation de stéréoisométrie lie les deux produits ?

6. Au regard de la transformation de A et de B, comment peut-on expliquer l'obtention majoritaire d'un des deux produits stéréoisomères ?

7. Déterminer les proportions relatives des mécanismes S<sub>N</sub>1 et S<sub>N</sub>2 qui permettent d'aboutir aux produits dans les proportions observées. Conclure quant au terme mécanisme à mi pour caractériser les substitutions nucléophiles S<sub>N</sub>1 et S<sub>N</sub>2.

## 2.2. Une élimination particulière

D'après le sujet de composition de chimie de l'agrégation de physique de 2017

Donnée. Couple acido-basique  $\text{CO}_2\text{H}_2\text{O}/\text{HCO}_3^-$

On se propose d'étudier la transformation de l'alcool **B** en alcène **C**, conformément au Schéma 3.

L'alcool tertiaire **B** réagit avec un excès d'acide iodhydrique  $\text{HI}$  à 47% : le mélange réactionnel, hétérogène, est agité vigoureusement à température ambiante pendant 30 minutes. On verse ensuite dans le mélange réactionnel 100 mL d'éther et 100 mL d'eau déionisée et on agite. La phase organique est isolée puis lavée d'abord avec une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de potassium  $\text{K}^+_{(aq)}\text{HCO}_3^-_{(aq)}$ , puis avec une solution aqueuse à 10% en thiosulfate de sodium  $\text{Na}^+_{(aq)}\text{S}_2\text{O}_3^{2-}_{(aq)}$ , et enfin avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Après séchage de la phase organique et élimination de l'éther à l'évaporateur rotatif, on obtient le 3-bromo-5-iodo-2-méthylpent-2-ène **C** avec un rendement de 97%.



Schéma 3. Réaction de désalivation du 2-méthyl-1-phénylcyclopentanol.

1. Expliquer pourquoi il faut agiter vigoureusement le mélange réactionnel lors de cette étape.
  2. Indiquer le rôle du lavage de la phase organique avec la solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de potassium, qui est une base. Écrire l'équation de la réaction qui se produit dans cette étape. Proposer une précaution expérimentale à prendre pour réaliser cette étape.
  3. Proposer un mécanisme pour expliquer le passage du composé **B** au composé **C**.
- L'analyse par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire  $^1\text{H}$  du composé **C** dans  $\text{CDCl}_3$  réalisée à 360 MHz permet de repérer les signaux suivants :  $\delta$  (ppm) = 3,32 (t, 2H,  $J = 7,2$  Hz) ; 3,03 (t, 2H,  $J = 7,2$  Hz) ; 1,87 (s, 3H) ; 1,80 (s, 3H) où  $\delta$  correspond au déplacement chimique et  $J$  à la constante de couplage. Les abréviations pour la multiplicité sont s : singulet et t : triplet.
4. Rappeler la définition du déplacement chimique  $\delta$  en RMN du proton. Donner la signification de "ppm". Préciser l'intérêt d'utiliser  $\delta$  en RMN  $^1\text{H}$ .
  5. Analyser le spectre et attribuer les différents signaux propres au composé **C**.

### 2.3. Éléments de la synthèse du (+)-poitediol

On se propose d'étudier une partie de la synthèse totale du poitediol, un sesquiterpène isolé au sein d'une algue marine *Laurencia Poltei*.

La synthèse du (+)-poitediol débute par la conversion du composé **1** en présence de triéthylamine et de chlorure de mésyle. Le composé formé [**2**] n'est pas isolé et évolue spontanément vers l'ester **3** (Schéma 4). Le composé **3**, de formule brute C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>, présente une bande de vibration d'elongation centrée sur  $\nu = 1658 \text{ cm}^{-1}$ .

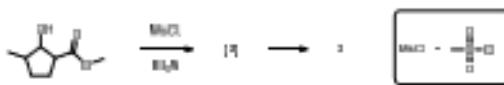


Schéma 4. Synthèse de l'ester **3**.

- Proposer une structure pour le composé **[2]** ainsi qu'un mécanisme réactionnel expliquant sa formation.
- En s'appuyant sur les données spectroscopiques ainsi que sur les réactivités de la triéthylamine et du groupement mésylate, proposer une structure pour le produit **3**. Justifier la régiosélectivité de l'étape **[2] → 3**.

Le spectre de résonance magnétique nucléaire <sup>1</sup>H du composé **3** est acquis à 400 MHz. Les signaux observés sont rassemblés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Analyse RMN <sup>1</sup>H du composé **3**.

$\delta$ [ppm]	Multiplicité	Intégration
1,17	doublét	1
1,80	doublét de triplets	2
2,55	triplet	2
2,79	multiplet	1
3,80	singulet	3
6,87	doublét	1

- Attribuer les signaux de résonance magnétique nucléaire. Justifier les multiplicités des signaux.

4 est formé à partir de 3 par l'intermédiaire de plusieurs étapes. Le composé 4 est mis en présence de base et de bromure de benzyle pour former 5. Le composé 5 est ensuite transformé en 6 (-OSEM est un groupement protecteur de fonctions alcool) en plusieurs étapes. 7 est ensuite formé à partir de 6 (Schéma 5).

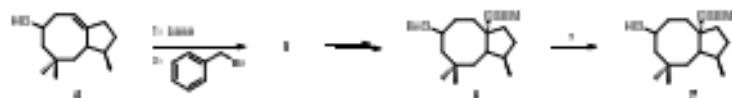


Schéma 5. Synthèse du composé 7.

4. À l'aide du Tableau 3, proposer une base pour l'étape 4 → 5 ainsi qu'un mécanisme expliquant la formation de 5. Quelle est la nature de l'étape en question ?

Tableau 3. Valeurs de pK<sub>a</sub> de certains couples acido-basiques.

Couple	pK <sub>a</sub>
PyH <sup>+</sup> /Pyr	5
Et <sub>3</sub> NH <sup>+</sup> /Et <sub>3</sub> N	13
ROH/RO <sup>-</sup>	16-18
HMDS/NaHMDS	28
H <sub>2</sub> O/KH	35
BuLi/BuH	50

5. Identifier la nature de l'étape 6 → 7. Proposer un réactif pour passer de 6 à 7.

#### 2.4. Synthèse du motif arylidihydrofurane

De nombreux alcaloïdes faisant partie de la classe des éphédradiines présentent comme point commun le motif arylidihydrofurane, à savoir deux cycles aromatiques et un dihydrofurane.

On s'intéresse à la synthèse de ce motif à partir de la vanilline 1, conformément à la voie de synthèse présentée dans le Schéma 6.

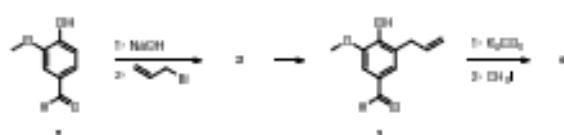


Schéma 6. Voie synthétique menant au composé 4 à partir de la vanilline 1.

1. Donner la structure de l'intermédiaire réactionnel issu de l'action de l'hydroxyde de sodium sur le composé 1. Quel est l'intérêt de cette étape ?

2. Donner la structure du composé 2. Proposer un mécanisme réactionnel expliquant sa formation. De quelle réaction s'agit-il ?

Le composé 2 est ensuite transformé en 3 selon une réaction non étudiée.

3. Sachant que  $\text{CO}_3^{2-}$  est une base issue du couple acido-basique  $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_3^{2-}$ , donner la structure du composé 4. Proposer une équation-bilan rendant compte de la transformation 3  $\rightarrow$  4.

Le composé 4 est transformé en composé 6 à l'issue d'étapes non étudiées. Le composé 6 est alors engagé dans la séquence réactionnelle décrite dans le Schéma 7.

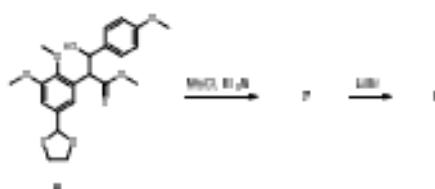


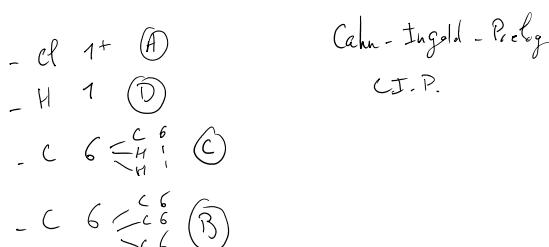
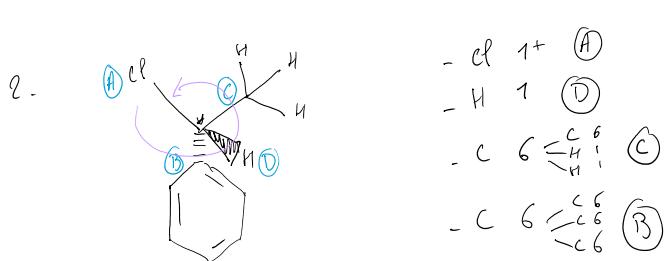
Schéma 7. Voie synthétique menant au composé 6 à partir de 6.

4. Donner la structure du composé 7 en précisant le rôle de la triéthylamine.

5. Donner la structure du composé 8. Proposer un mécanisme réactionnel expliquant sa formation. Quel est l'intérêt de l'étape 6  $\rightarrow$  8 ?

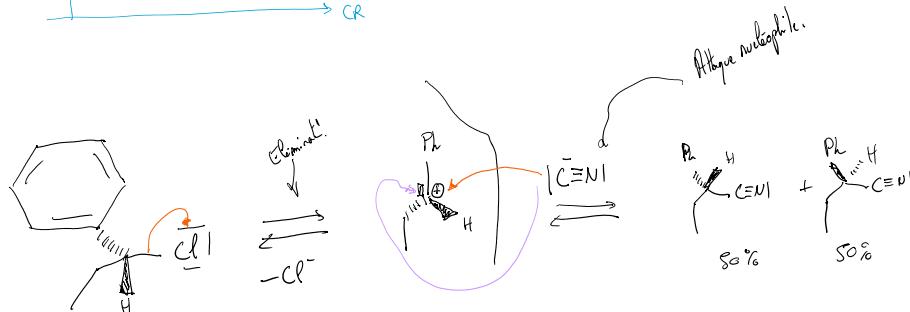
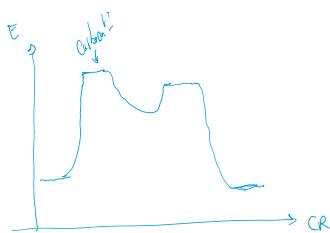
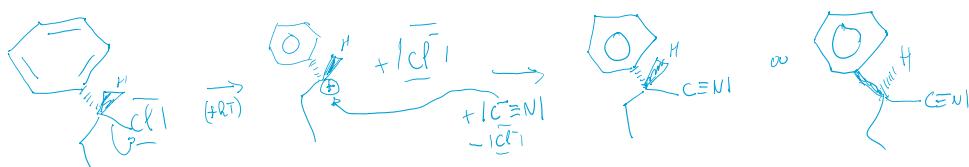
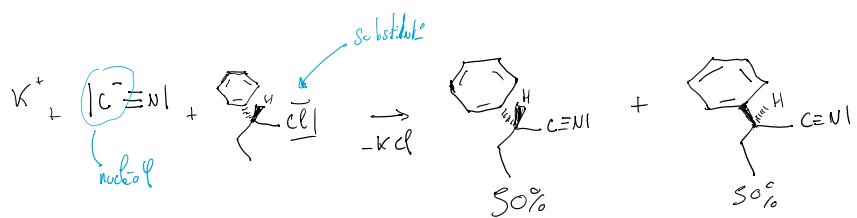
## II. Réactivité des dérivés halogénés et des alcools

### ①. Action des substitutions nucléophiles.



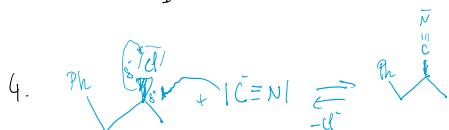
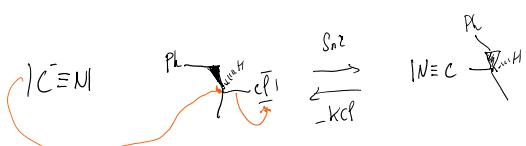
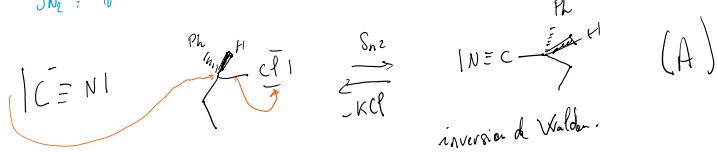
$\Delta$  groupe "D" devant  $\Rightarrow$  pas sens direct donc ici (R)  
(il faut que le groupe D soit derrière pour lire le sens directement !!).

3-



$$\text{SN1 : } \alpha = k \cdot [R-X]^1$$

$$\text{SN2 : } \alpha = k \cdot [Nu^-]^1 [R-X]^1$$

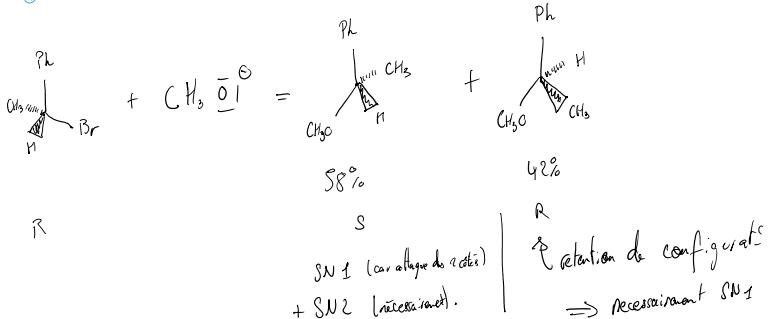
 $\rightarrow \text{SN1}$  $\text{SN2 : } \alpha$ 

5. Couple d'éantiorisme.

+6



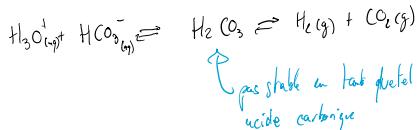
5. ① O<sub>3</sub> ②



7. 42% de SN<sub>2</sub> pour produit (R)  $\Rightarrow$  42% de SN<sub>1</sub> pour produit (S) car oxydage racinaire avec SN<sub>1</sub>  
 $\hookrightarrow$  58% - 42% = 16% de SN<sub>2</sub>.

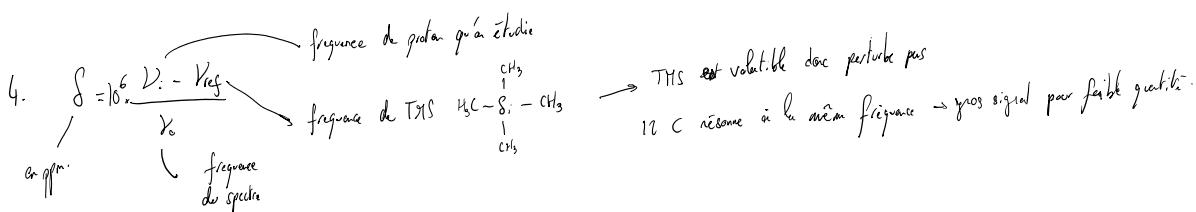
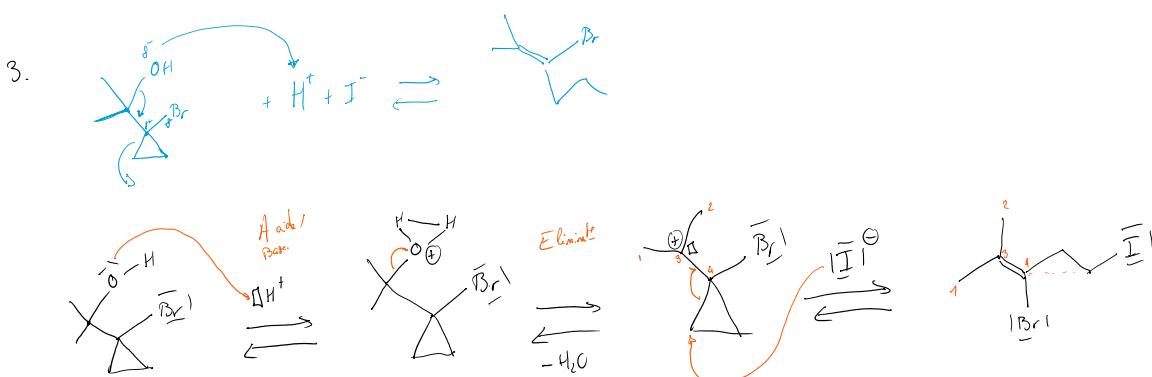
## Q.2 Une élimination particulière.

- Car mélange hétérogène donc non miscible.
- Pour neutraliser l'acide. (équilibrer la phase inorga)



Attention dégazage important ne pas faire dans une cuve à décanter à cause de la pression!

$\hookrightarrow$  dans un erlenmeyer

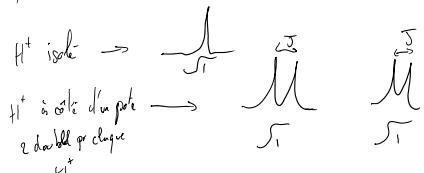


ppm = partie per million.

plus  $\delta$   $\nearrow$   $\Rightarrow$  plus proton est délocalisé

ppm = partie par million

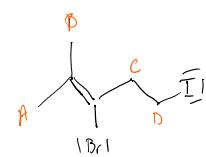
plus  $\delta$   $\nearrow \Rightarrow$  plus proton est délocalisé



intégration pour l'isch = 1

pour le proton pour charge doublet = 1

résonance de pôle



A: 1.87  $\leftarrow$  On peut dire que la proximité avec Br "délocalise plus" mais il n'est pas hyperpolaire.

ou il n'est pas faut d'argument.

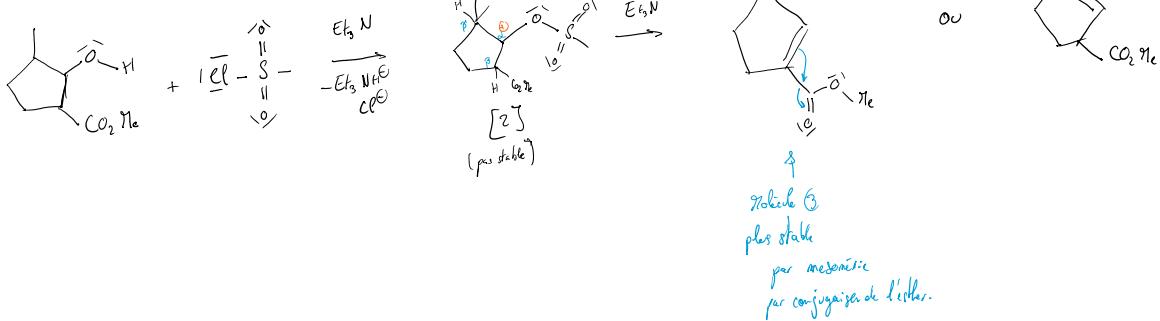
B: 1.80

C: 3.03

D: 3.32  $\leftarrow$  ici proximité avec le Br délocalise de manière significative.

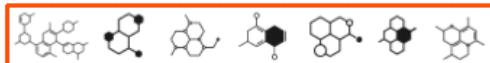
### 3. Éléments de la synthèse du (+)-*polioleol*

1.





## Chimie Organique

Chapitre 3  
Réactivité des organomagnésiens mixtes

floris.chevallier@ens-lyon.fr

1

## Organomagnésien mixte = réactifs de Grignard

Famille de réactifs, découverte par le chimiste français Victor Grignard → prix Nobel de chimie 1912

Halogénure d'alkylmagnésium ou d'arylmagnésium de formule :  $R-Mg-X$ 

- R = résidu organique (alkyle ou aryle)
- X = halogène (brome, chlore, iodé, très rarement fluor)
- liaison carbone-métal (carbone-magnésium) → composé organométallique

Exemples de structures :



iodure de pentylmagnésium



bromure de phénylmagnésium



chlorure de vinylmagnésium

Vinyl deux carbones  
=

Rappel sur quelques groupes fonctionnels :



phényl



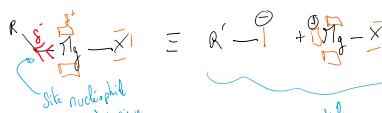
benzyle



V. Grignard, C. R. Acad. Sci. 1900, 130, 1322-1324.

2

Élément	C	Mg
X (Pauling)	2,55	1,31

Propriétés acido-basiques des organomagnésiens mixtes : bases fortes *(elle peut pas exister dans l'eau mais ça fait pas mal de base forte)*

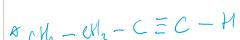
couples acido-basiques	
acide	H-C≡C-H
base	H-C≡C-
pK <sub>a</sub>	25

acide	Ph-H	H <sub>2</sub> C=CH <sub>2</sub>	CH <sub>4</sub>
base	Ph-	H <sub>2</sub> C=CH-	H <sub>2</sub> C-
pK <sub>a</sub>	43	44	48

→ travail en milieu anhydre et aprotique

→ synthèse des organomagnésiens alcyniques à partir d'un organomagnésien sacrificiel



bromure d'ethylmagnésium  
(commercial),  $\text{pK}_{\text{a}} = 50$

phénol  
 $\text{pK}_{\text{a}} = 25$

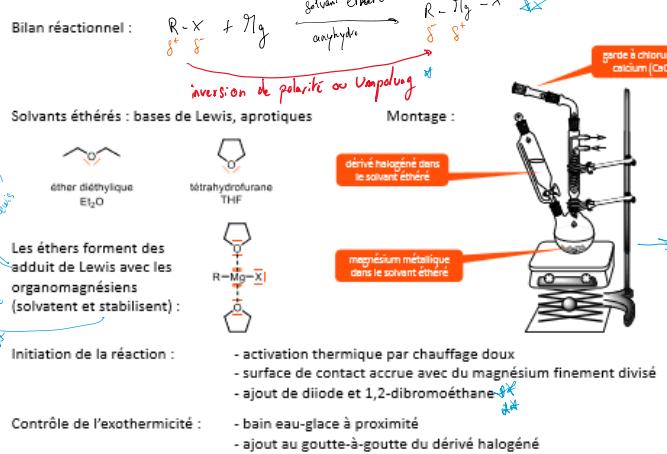
acétification de magnésium  
(non commercial)

éthane  
(gas)

3

## Organomagnésiens

### Synthèse des organomagnésiens



phénomène relativement rare en chimie orga

réaction de Grignard

→ Rajoute un bain d'eau glace au bas où ça part en bulle

→ organog. très (h) réactifs → stabilisés par solvate

→ permet de décaper le oxyde (pose à l'air puis réacte exothermique  $PtF_6^-$  avec la couche d'oxyde).

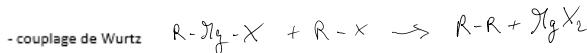
4

## Organomagnésiens

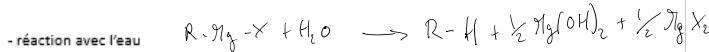
### Synthèse des organomagnésiens



Réactions parasites :

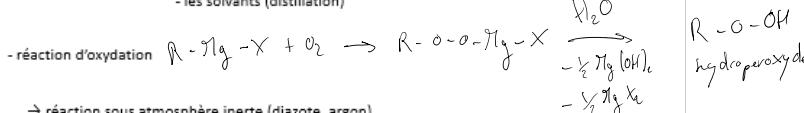


→ ajout goutte-à-goutte du dérivé halogéné pour éviter d'avoir l'organomagnésien en présence d'un excès de dérivé halogéné

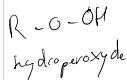


→ séchage de
 

- l'air (garde à chlorure de calcium  $CaCl_2$ )
- la verrerie (chauffage à l'étauve)
- les solvants (distillation)



→ réaction sous atmosphère inerte (diazote, argon)



5

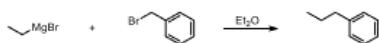
## Organomagnésiens

### Réactivité des organomagnésiens



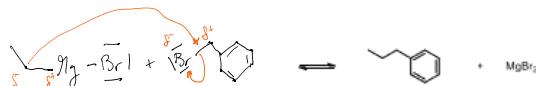
#### Réactivité des organomagnésiens mixtes par substitution nucléophile

Substitution nucléophile sur un dérivé halogéné = couplage de Wurtz



Réactions surtout observées pour des halogénoalcanes allyliques ou benzyliques

Mécanisme réactionnel : substitution nucléophile d'ordre 2

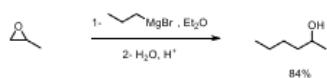


$S_N2 \rightarrow$  réaction stéréosélective et stéréospécifique

6

## Réactivité des organomagnésiens mixtes par substitution nucléophile

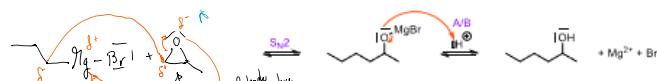
Substitution sur un époxide :



La réaction d'un organomagnésien mixte avec un époxide conduit, après hydrolyse acide, à un alcool

- pas pour protoner l'alcool car  $pK_{a(\text{ROH})} \approx 16-18$
- mais pour solubiliser les sels, sinon précipitation de  $\text{Mg(OH)}_2$

Mécanisme réactionnel : substitution nucléophile d'ordre 2



Régiosélectivité : attaque sur le carbone de l'époxyde le moins encombré (contrôle cinétique stérique)

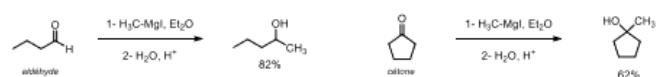
 $S_N2 \rightarrow$  réaction stéréosélective et stéréospécifique

✗ droite la gauche  
 → contrôle stérique

7

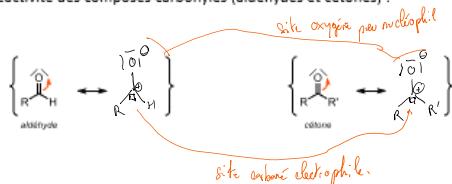
## Réactivité des organomagnésiens mixtes par addition nucléophile

Addition sur les composés carbonylés (aldéhydes et cétones) :



- La réaction d'un organomagnésien mixte avec :
- le méthanol  $\rightarrow$  alcool primaire
  - un autre aldéhyde  $\rightarrow$  alcool secondaire
  - une cétone  $\rightarrow$  alcool tertiaire

Éléments de réactivité des composés carbonylés (aldéhydes et cétones) :

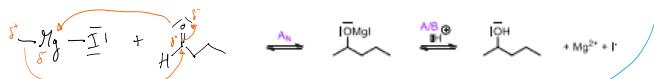


8

## Réactivité des organomagnésiens mixtes par addition nucléophile

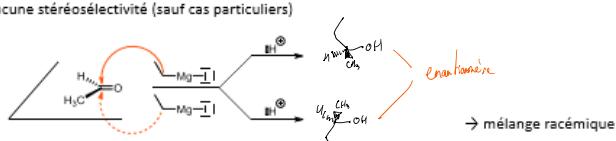
Addition sur les composés carbonylés (aldéhydes et cétones) :

Mécanisme réactionnel : addition nucléophile suivie d'une hydrolyse en milieu acide



Aspects stéréosélectifs et stéréospécifiques :

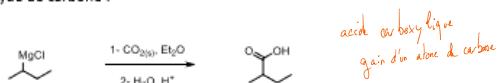
Équiprobabilité de l'addition nucléophile de part et d'autre des deux faces du plan défini par la fonction carbonyle  
 → aucune stéréosélectivité (sauf cas particuliers)



9

## Réactivité des organomagnésiens mixtes par addition nucléophile

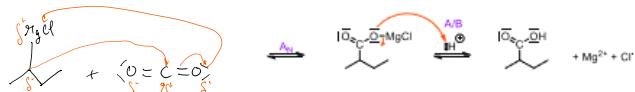
Réactivité vis-à-vis du dioxyde de carbone :



La réaction d'un organomagnésien mixte avec le dioxyde de carbone conduit, après hydrolyse acide, à un acide carboxylique

CO<sub>2</sub> solide (carboglace) ou bullage de CO<sub>2</sub> gazeux (bouteille de gaz comprimé) → CO<sub>2</sub> en solution

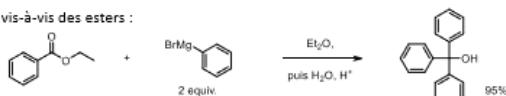
Mécanisme réactionnel : addition nucléophile suivie d'une hydrolyse en milieu acide



10

## Réactivité des organomagnésiens mixtes par addition-élimination

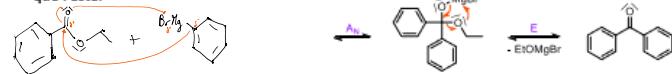
Réactivité vis-à-vis des esters :



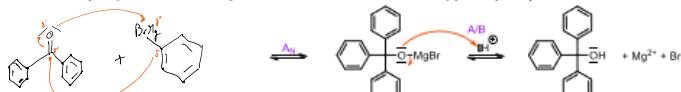
La réaction d'un organomagnésien mixte avec un ester conduit, après hydrolyse acide, à un alcool tertiaire issu d'une double addition magnésienne

Mécanisme réactionnel :

- étape 1, addition nucléophile puis élimination, pour former une cétone qui est plus réactive que l'ester



- étape 2, addition nucléophile sur la cétone intermédiaire, puis hydrolyse en milieu acide

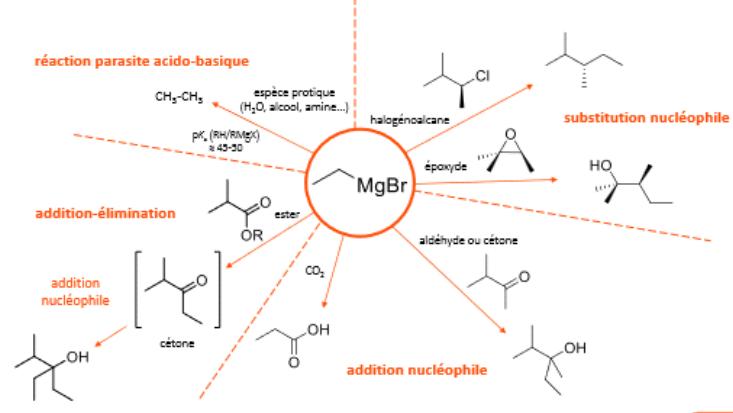


Aspects stéréosélectifs et stéréospécifiques : aucune stéréosélectivité car double addition C=O

11

## Réactivités des organomagnésiens et création de liaisons C-C : produits représentés après hydrolyse

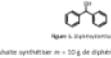
ya toujours une hydrolyse pour faire l'extinction du produit de la plus organique.



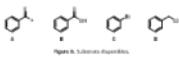
12

École Normale Supérieure de Lyon  
Préparation à l'agrégation de physique-chimie option physiqueM2 FEADép  
floria.chevallier@ens-lyon.fr**3. Réactivités des organomagnésiens mixtes****3.1. Élaboration de colorants organiques**

Le diphenylmétane, précurseur de la synthèse de nombreux colorants organiques, est représenté figure 5. La température de fusion du diphenylmétane est de  $T_f = 69^\circ\text{C}$ , il est également insoluble dans l'eau à froid, mais beaucoup plus soluble dans l'eau bouillante. La masse molaire du diphenylmétane est de  $M = 184 \text{ g/mol}$ .



Au laboratoire, on souhaite synthétiser  $m = 10\text{g}$  de diphenylmétane à partir de certains composés organiques : benzaldehyde (A), acide benzoïque (B), bromobenzene (C), et chlorure de benzyle (D) (figure 6). On dispose également de tous les composés hétérogénies et de tous les solvants organiques usuels.



1. Par une analyse nécéssairement qualitative, déterminer les réactifs à mettre en jeu pour réaliser la synthèse du diphenylmétane.

2. Ecrire les équations symbolisant les réactions des différentes étapes de la synthèse.

3. En estimant un rendement de 60 % pour l'ensemble de la synthèse, purifications comprise, déterminer les quantités de matière de tous les réactifs à introduire.

4. Proposer un protocole détaillé complet pour la synthèse, jusqu'à séchage du produit brut. Assurer soigneusement de monter l'ensemble dans le protocole le montage à réaliser. On précise les précautions opératoires à respecter.

5. À l'issue de la synthèse, avec quel appareil peut-on vérifier la pureté du produit obtenu ? En donner brièvement le mode d'emploi, permettant d'obtenir une mesure précise.

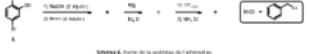
6. Dans le cas où la pureté n'est pas satisfaisante, il faut réaliser une recristallisation dans l'eau. Donner le protocole de cette technique, jusqu'à l'obtention du solide pur.

9

École Normale Supérieure de Lyon  
Préparation à l'agrégation de physique-chimie option physiqueM2 FEADép  
floria.chevallier@ens-lyon.fr**3.2. Synthèse de l'adrénaïne**

L'adrénaïne, appartenant à la famille des catécholamines, joue un rôle fondamental comme médiateur de l'excitation du système nerveux central. Un excès d'adrénaïne, provoqué par un état de stress ou lors d'une activité physique, entraîne une accélération du rythme cardiaque et une augmentation de la pression artérielle.

On s'intéresse à une partie de la synthèse de l'adrénaïne à partir du 4-bromocoumarine A (Schéma 6).



1. Donner la structure de l'intermédiaire réactionnel issu de l'action des ions hydroxyde de sodium sur le composé A. Quel est l'intérêt de cette étape ?

2. Donner la structure du composé B. Proposer un mécanisme réactionnel expliquant la formation de B à partir de A.

3. Peut-on opérer de même sur le cyclohexanone ? Justifier.

4. Donner la structure du composé C. Préciser succinctement les conditions opératoires mises en œuvre pour synthétiser le composé C.

5. Donner la structure du composé D. Proposer un mécanisme réactionnel expliquant la formation de D à partir de C.

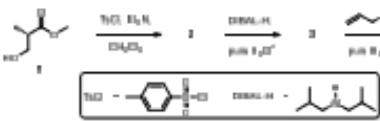
6. Ainsi on va envisager une synthèse analogue en remettant l'étape A → B à zéro.

**3.3. Synthèse de l'amphidinolide T1**

Adapté du courrier APEC 2022

Le synthétiseur total de l'amphidinolide T1, une molécule organique complexe extraite d'algues marines, difficile à synthétiser, a été réalisé à partir de l'acide 3 (Schéma 7). Il résulte toutefois de l'assemblage de plusieurs étapes non étiquetées.

10

École Normale Supérieure de Lyon  
Préparation à l'agrégation de physique-chimie option physiqueM2 FEADép  
floria.chevallier@ens-lyon.fr

1. Donner la structure du composé 2. Proposer un mécanisme pour expliquer sa formation en précisant le rôle de la triéthylamine.

DIBAL-H est un réducteur qui permet de transformer un ester en aldéhyde ou en alcool selon les conditions opératoires. Le spectre infrarouge du composé 3 présente une bande d'absorption intense vers  $1740 \text{ cm}^{-1}$ , tandis que son spectre RMN  $^1\text{H}$  présente un signal singulet vers  $10 \text{ ppm}$ .

2. Donner la structure du composé 3 à partir des informations spectroscopiques.

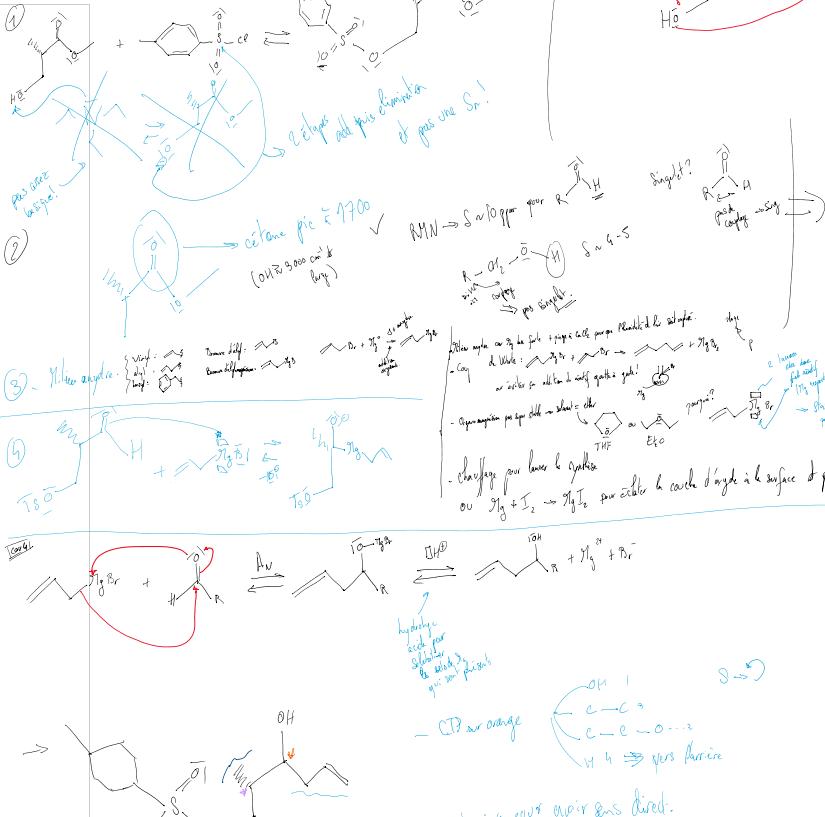
3. La transformation de 3 en 4 met en jeu le bromure d'allylmagnésium. Expliquer comment synthétiser un tel composé et les précautions opératoires associées.

4. Donner la structure du composé 4, dont le centre stéréogénique nouvellement créé est de descripteur stéréochimique (S). Préciser le mécanisme de la formation de 4. Est-ce le seul produit attendu dans cette transformation ? Si non, préciser la structure du (ou des) produit(s) également formé(s).

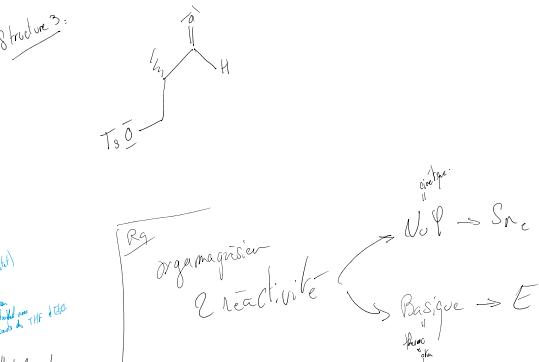
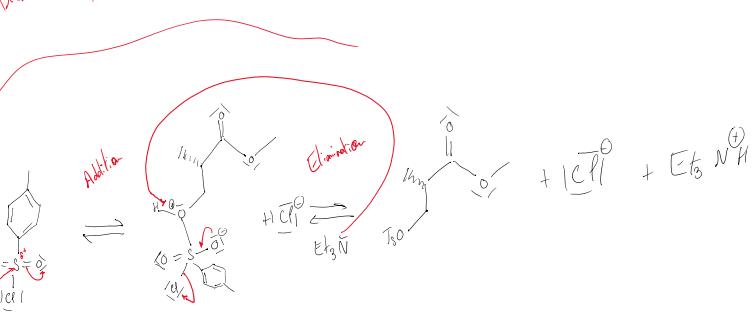
5. Quel produit aurait-on obtenu à la place du composé 4 si l'ester 2 n'avait pas été réduit en 3 avant l'action de l'organomagnésien ?

6. Représenter la structure de Lewis de l'ion cyanure  $\text{NC}^-$ .

7. Donner la structure de 5. Quel mécanisme est a priori mis en jeu lors de la transformation de 4 en 5 ? Préciser le rôle de la tosylation lors de la transformation de 1 en 2.

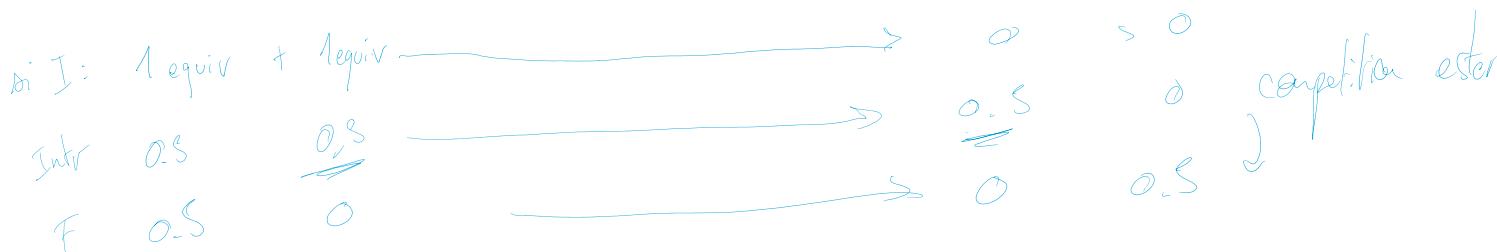
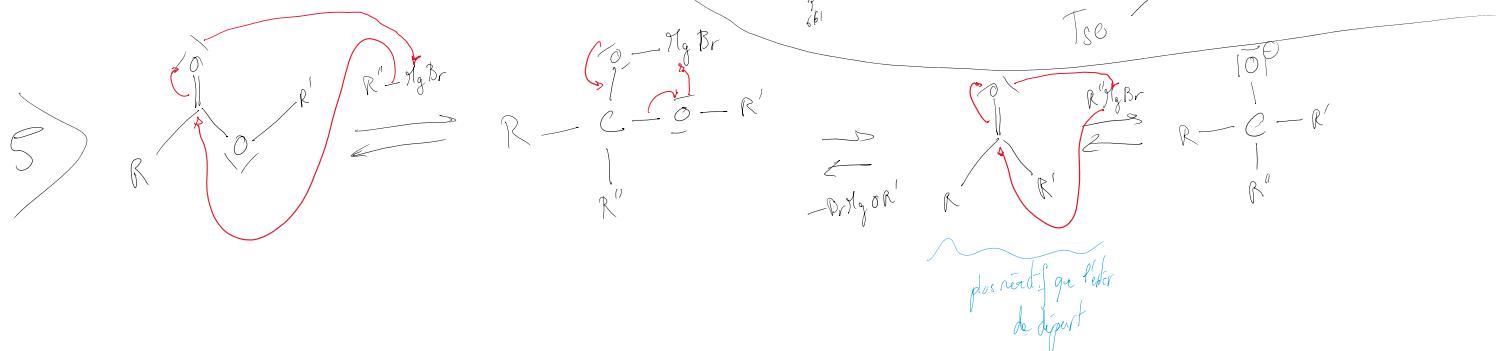
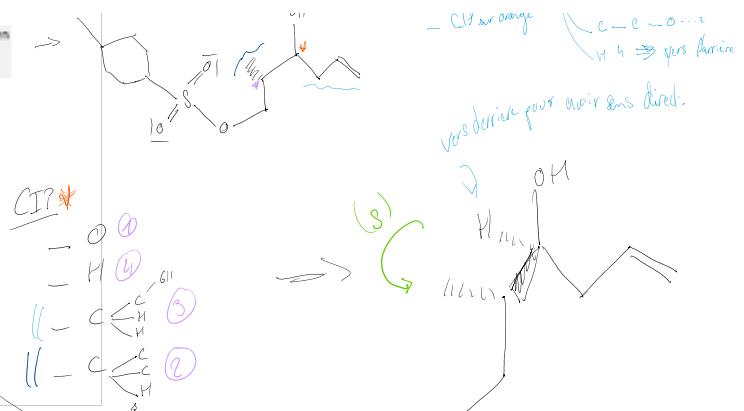


Il faut faire en deux étapes !

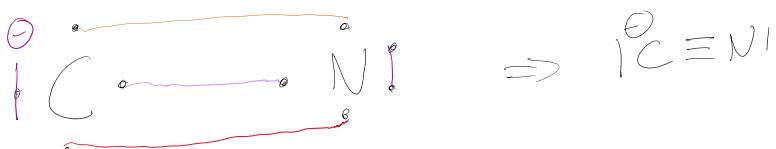


Etape 2:  
add HCl  
Et<sub>3</sub>N  
Et<sub>2</sub>O  
Et<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
Et<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

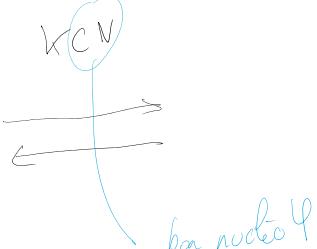
7. Donner la structure de 5. Quel mécanisme est a priori mis en jeu lors de la transformation de 4 en 5 ? Préciser le rôle de la tosylation lors de la transformation de 1 en 2.



7)



4 e<sup>-</sup>  
5 e<sup>-</sup>  
6 e<sup>-</sup>  
7 e<sup>-</sup>  
8 e<sup>-</sup>



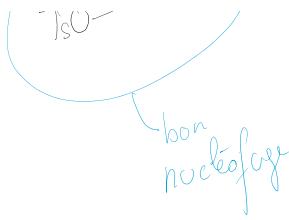
$\rightarrow \text{A priori: } \underline{\text{S}_{\text{N}}2}$

ne peut avoir la forme (R)

→ elles sont diastérisomères car y<sup>a</sup> une deuxième C aggr.  
diastério → molécules différentes → passe par l'activation + ⇒ proportion ≠

Hammond

cetone gagnante pour cetone.



→ A priori:  $\text{Sn}_2$

(pas  $\text{Sn}_1$  car carbone tenu plus grande)

$\text{Al}$  mauvais nucleofuge  $\rightarrow \text{TaL} \Rightarrow$  bon nucleofuge.  
( $\text{Sa}$  masque l'acidité de  $\text{AlH}_3$   $\rightarrow$  col par réaction  $\text{HgBr}_2$  mais c'était pas l'intérêt).

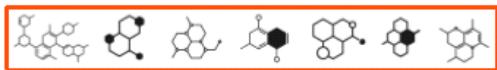




## Chimie Organique

## Chapitre 4

## Réactivités des dérivés éthyléniques et apparentés



floris.chevallier@ens-lyon.fr

1

## Dérivés éthyléniques

## Structures des dérivés éthyléniques



## Caractéristiques de la liaison éthylénique

Une double liaison C=C est localement plane



→ existence de deux configurations diastéréoisomères : - Z = zusammen, ensemble en allemand ou cis - E = entgegen, à l'opposé en allemand ou trans



Nature de la double liaison éthylénique	longueur de liaison, $d_{\text{av}}$ [pm]	liaison simple C-C	liaison double C=C
	énergie de dissociation, $E_d$ [kJ.mol <sup>-1</sup> ]	154	133

énergie de dissociation,  $E_d$  [kJ.mol<sup>-1</sup>]

133

347

615

## Liaison double C=C, combinaison de deux liaisons différentes :

- une liaison  $\sigma$ , de basse énergie, dont la densité électronique est localisée le long de l'axe intermoléculaire- une liaison  $\pi$ , de haute énergie, dont la densité électronique est localisée de part et d'autre du plan de la double liaison, recouvrement latéralLa liaison  $\pi$  est responsable de la réactivité des dérivés éthyléniques

cis/trans indiquent si c'est un cas particulier de Z/E  
c'est des H (comme l'éthylène ici) c'est un cas particulier de Z/E

2

## Dérivés éthyléniques

## Propriétés des dérivés éthyléniques et acétyléniques



## Propriétés spectroscopiques des liaisons C-C insaturées

(Satuviés = Cétones qui ont le groupement, insatuviés = présence de liaison multiple).

Spectroscopie infrarouge : signatures infrarouges caractéristiques des dérivés éthyléniques et acétyléniques

vibration d'élongation de la liaison	C-H (vinyleuse)	C-H (alcylique)	C=C	C≡C
$\sigma$ (cm <sup>-1</sup> )	3100-3000	3300	1500-1600	2150-2100

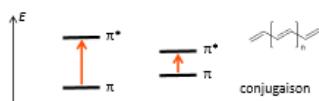
Spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire  $^1\text{H}$ 

Déplacements chimiques et constantes de couplage caractéristiques :



## Spectroscopie ultraviolet-visible : propriétés d'absorption dans le domaine visible

Accroissement de la conjugaison → déplacement bathochrome = décalage de la bande d'absorption vers le rouge (vers les grandes longueurs d'onde, vers les fréquences faibles)



3

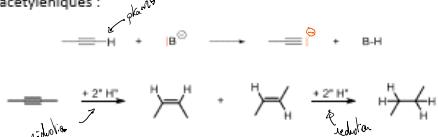


## Relations structure-réactivité

Cas des dérivés éthyléniques :



Cas des dérivés acétyléniques :



Les dérivés éthyléniques ont des électrons  $\pi$  localisés hors du plan de la molécule et disponibles énergétiquement, ce qui en fait :

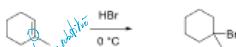
- une base de Lewis et de Brønsted
- un nucléophile
- un électrophile en cas d'activation par un acide
- une espèce susceptible d'être oxydée ou réduite

acétylique ( $C\equiv C$ ) plus réactif que alcène ( $C=C$ ) par triple liaison "éthylique" donc pas une réaction de réduction une triple liaison mais pas la double.

4



## Addition des halogénures d'hydrogène = hydrohalogénéation des dérivés éthyléniques



La réaction d'une double liaison éthylénique avec un halogénure d'hydrogène H-X conduit à un dérivé halogéné

Observations expérimentales :

## Régiosélectivité :

Règle de Markovnikov relative à la régiosélectivité de l'addition du bromure d'hydrogène sur les dérivés éthyléniques :

"L'atome de brome s'additionne préférentiellement sur l'atome de carbone le plus substitué de la liaison éthylénique"

## Stéréosélectivité :

La réaction d'hydrohalogénéation n'est, en général, pas stéréosélective → parce qu'il passe par un carbocation.

## Cinétique :

- loi de vitesse de la réaction  $v=k[\text{alcène}][\text{HX}] \rightarrow$  étape cinétiquement déterminante met en jeu l'alcène et l'halogénure d'hydrogène
- influence des substituants de la liaison éthylénique : plus la liaison éthylénique est substituée, plus la vitesse de réaction est grande

5



## Addition des halogénures d'hydrogène = hydrohalogénéation des dérivés éthyléniques

Mécanisme réactionnel :

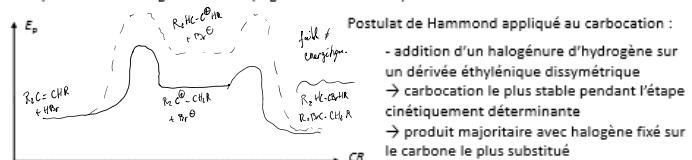
- étape 1, addition électrophile du proton sur l'alcène (étape cinétiquement déterminante)



- étape 2, addition nucléophile de l'ion halogénure sur le carbocation électrophile plan



Interprétation de la régiosélectivité (règle de Markovnikov) :



Postulat de Hammond appliquée au carbocation :

- addition d'un halogénure d'hydrogène sur un dérivé éthylénique dissymétrique
- carbocation le plus stable pendant l'étape cinétiquement déterminante
- produit majoritaire avec halogène fixé sur le carbone le plus substitué

la regio sélectivité est fixée à la 1<sup>re</sup> étape (carbocation le plus stable)  
(cinétiquement déterm. car plus basse)  
il réagit avec l'ion Br- qui se collle vite sur le carbocation

6

## Addition d'eau = hydratation des dérivés éthyéniques



La réaction d'une double liaison éthyénique avec de l'eau en présence d'un acide fort conduit à l'alcool le plus substitué  $H_2O = H^+ + HO^-$ ,  $HO^-$  comporte un  $\delta^-$  et la charge  $\delta^+$  vient sur le plus substitué (parce que le plus substitué est moins basique).

## Observations expérimentales :

## Conditions opératoires :

- Dérivés éthyéniques substitués : solutions acides peu concentrées utilisées à froid
- Dérivés éthyéniques peu substitués : solutions plus concentrées et éventuellement à chaud

## Régiosélectivité :

- L'alcool le plus substitué est obtenu majoritairement
- la réaction d'hydratation est régiosélective et suit la règle de Markovnikov

## Stéréosélectivité :

- En revanche, la réaction d'hydratation n'est, en général, pas stéréosélective

7

## Addition d'eau = hydratation des dérivés éthyéniques

## Mécanisme réactionnel :

- étape 1, addition électrophile du proton sur l'alcène (étape cinétiquement déterminante)



- étape 2, addition nucléophile de l'eau sur le carbocation électrophile plan



- étape 3, régénération du catalyseur acide



## Limites :

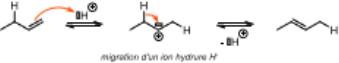
Réaction d'hydratation = réaction inverse de la déshydration des alcools en milieu acide

→ équilibre entre hydratation et déshydration : dérivé éthyénique +  $H_2O \rightleftharpoons$  alcool

Pour favoriser la réaction vers la droite : excès d'eau

Pour favoriser la réaction vers la gauche : éliminer l'eau (distillation)

Passage par un carbocation → réactions parasites de transposition (migration d'un groupe d'une partie de la molécule à une autre)



température de réarrangement → changement du caractère de la molécule.  
au carbocation → réarrangement  
mais c'est tout.

8

## Hydroboration oxydante sur les dérivés éthyéniques

borane (trihydure de bore)  $BH_3$  : espèce instable, parfois noté  $B_2H_6$  son dimère

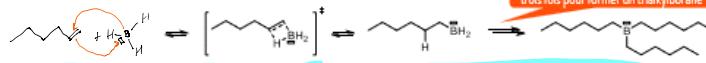
$B_2H_6$  ou  $BH_3$  première réaction, après Bettie car c'est l'ultime.  
alors  $BH_3$  ne réagit pas au triethylborane.

La réaction d'hydroboration oxydante d'un dérivé éthyénique conduit à l'alcool le moins substitué (réaction complémentaire de l'hydratation des alcènes) → régiosélectivité anti-Markovnikov

## Mécanisme réactionnel :

- étape 1, mécanisme concerté = toutes les liaisons se forment dans le même acte élémentaire, sans formation d'un intermédiaire réactionnel

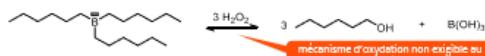
la réaction peut se produire jusqu'à trois fois pour former un trialkylborane



Régiosélectivité : le bore se fixe du côté le moins encombré (contrôle cinétique stérique)

Stéréosélectivité : addition syn du borane → réaction stéréosélective et stéréospécifique

- étape 2, hydrolyse oxydante = décomposition du trialkylborane en alcool et en acide borique en présence de peroxyde d'hydrogène en milieu basique



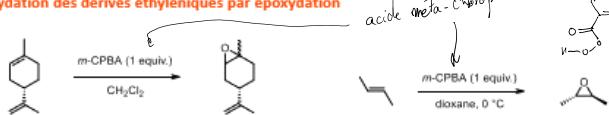
mécanisme d'oxydation non exigible au programme de l'agrégation de physique

à savoir que y a l'étape  
et qu'il faut de  $H_2O_2$  pour l'étape 2  
mais c'est tout.

9

## Réaction d'époxydation

## Oxydation des dérivés éthyéniques par époxydation



La réaction d'une double liaison éthyénique avec un **peracide** (acide peroxycarboxylique, comme l'acide métro-chloroperbenzoïque) conduit à un **époxyde**

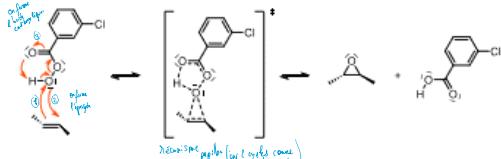
## Régiosélectivité :

Époxydation de la double liaison la plus riche en électrons (généralement la plus substituée)

## Stéréosélectivité :

Addition *syn* sur une des faces de l'alcène → réaction stéréosélective et stéréospécifique

## Mécanisme réactionnel :



N. Frieschajew, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1909, 42, 4811-4815. <https://doi.org/10.1002/bber.190904204400>

10

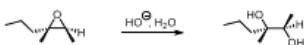
acid carboxylique  
avec un O en plus  
COOH

le ferme peracide  
est préféré.

## Ouverture des époxydes



## Hydrolyse des époxydes en milieu basique aqueux



Un époxyde est un composé électrophile, qui s'ouvre en **conditions basiques** sous l'action d'ions nucléophiles hydroxyde  $\text{HO}^-$  pour mener à un **diol vicinal anti**

visin diol-1,2 - ...

## Mécanisme réactionnel :



## Régiosélectivité :

Contrôle cinétique stérique : la substitution nucléophile  $\text{S}_{\text{N}}2$  a lieu sur le site électrophile le moins encombré

## Stéréosélectivité :

Ouverture stéréosélective et stéréospécifique car  $\text{S}_{\text{N}}2$  attaque en *anti*, (attaque du nucléophile par le côté opposé au départ du nucléofuge) → diol vicinal *anti*

→ séquence époxydation / hydrolyse = dihydroxylation *anti* de l'éthyénique

11

## Réaction d'hydrogénéation



## Réduction des dérivés éthyéniques par hydrogénéation catalytique



En présence d'un catalyseur, la réaction d'une double liaison éthyénique avec le **dihydrogène gazeux**  $\text{H}_2$  conduit à un **alcane**

## Catalyseur :

Réaction bloquée cinétiquement → procédé catalytique pour abaisser la barrière d'activation

Métaux utilisés : nickel (Ni), palladium (Pd) et platine (Pt), solides dans les conditions usuelles

→ catalyse hétérogène = catalyseur et réactifs dans plusieurs phases

$\text{Ni}, \text{Pd}, \text{et Pt} \rightarrow$  Métaux Nobles  
= s'oxyde pas facilement

## Régiosélectivité :

La double liaison la moins encombrée stériquement est réduite préférentiellement = donc la moins substituée

## Stéréosélectivité :

Addition de  $\text{H}_2$  stéréospécifique *syn* = les deux atomes H se fixent du même côté de l'alcène

appelle le catalyseur plus facilement et le cath. est nécessaire à la réaction à cause du blocage actif

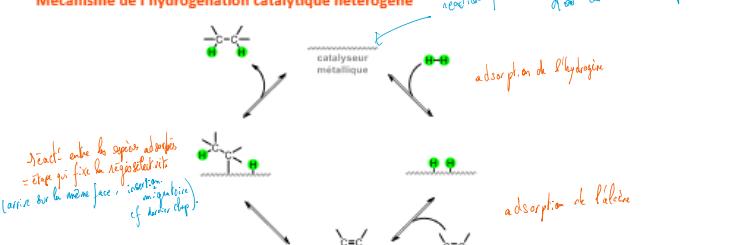
M. Raney, Method of producing finely-divided nickel, US Pat., US 1628190, 1927.

12

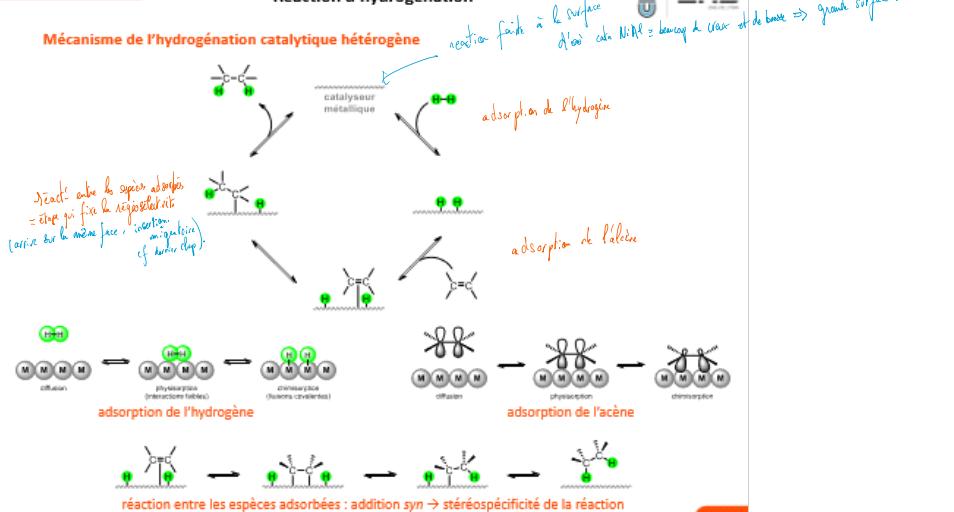
## Réaction d'hydrogénéation



## Mécanisme de l'hydrogénéation catalytique hétérogène



## Réaction d'hydrogénéation



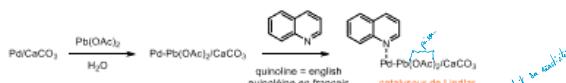
13

## Réaction d'hydrogénéation

## Réduction des dérivés alcyniques par hydrogénéation catalytique



En fonction du catalyseur, la réaction d'une triple liaison acétylinique avec le dihydrogène gazeux  $H_2$  conduit à un alcène ou un alcane



## Chimiosélectivité :

Les alcynes sont plus réactifs que les alcènes vis-à-vis de l'hydrogénéation

Catalyseur empoisonné = surface moins active → hydrogénéation partielle de l'alcyne en alcène

réactif b  
plus

- $Pb(OAc)_2$  : blocage des sites catalytiques les plus actifs (formation de particules d'alliage  $Pd_3Pb$ )
- Quinoléine : augmentation la sélectivité en inhibant l'interaction entre l'alcène et la surface

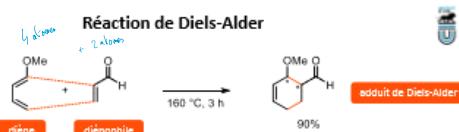
## Stéréospécificité :

Addition de  $H_2$  stéréospécifique syn → alcène (Z) obtenu à partir de l'alcyne

H. Lindlar, Helv. Chim. Acta 1952, 35, 446-450. <https://doi.org/10.1002/hca.1900350202>

14

## Réaction de Diels-Alder



## Nature de la réaction :

Réaction de Diels-Alder = cycloaddition [4+2] activée par voie thermique entre :

- un diène 1,3 (4 électrons  $\pi$ )
- un alcène, appelé diénophile (2 électrons  $\pi$ )

à 1 aine de diene.

## Mécanisme :

Formation de deux liaisons simples C-C entre le diène et le diénophile → cycle à six centres

Mécanisme illustratif (faux, ne décrit pas la réalité) :

Mécanisme concerté et asynchrone : toutes les liaisons sont formées et rompues au cours d'un unique acte élémentaire mais à des vitesses différentes

La réaction est sous contrôle cinétique orbitalaire

## Sélectivités :

La réaction de Diels-Alder est régiosélective, stéréosélective et stéréospécifique

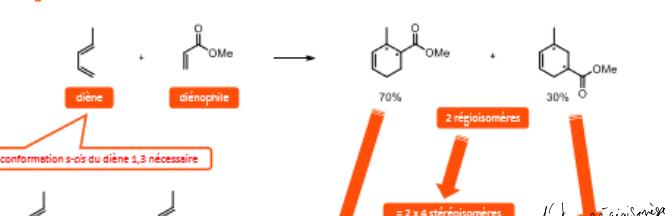
O. Diels, K. Alder, Justus Liebigs Ann. Chem. 1928, 460, 98-122. <https://doi.org/10.1002/jlac.192804600106>

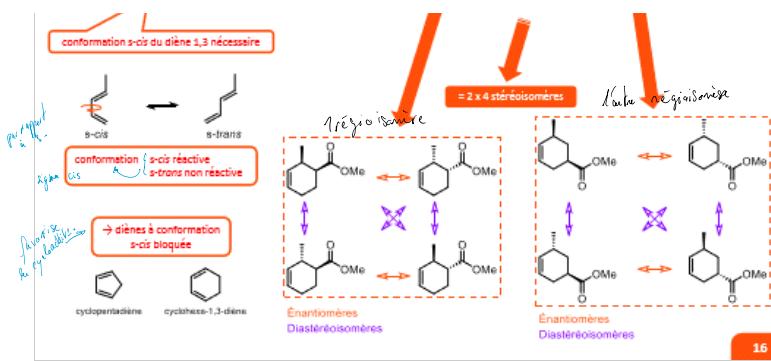
15

## Réaction de Diels-Alder



## Régiosélectivité et stéréosélectivité





Dérivés éthyéniques      Réaction de Diels-Alder

Étude de la régiosélectivité

réaction sous contrôle cinétique orbitalaire → raisonnement sur l'approche des réactifs, interactions entre orbitales frontalières du diène et du diénophile (approximation de Fukui)

Énergies des orbitales frontalières du diène et du diénophile :

	OF	diène	diénophile
BV (eV)	0,42	-0,01	
HO (eV)	-9,03	-11,07	

$\Delta E = 11,45 \text{ eV}$

→ interaction entre HO du diène et BV du diénophile = demande électronique normale

Si interaction entre HO du diénophile et BV du diène = demande électronique inverse (plus rare)

Règle d'Alder = la vitesse de la réaction de Diels-Alder croît si :

- le diène est enrichi en électrons par des substituants donneurs (montée en énergie des orbitales frontalières, dont la HO)
- le diénophile est appauvri en électrons par des substituants attracteurs (abaissement en énergie des orbitales frontalières, dont la BV)

17

Dérivés éthyéniques      Réaction de Diels-Alder

Étude de la régiosélectivité

Régiosélectivité justifiée par l'interaction entre la HO du diène et la BV du diénophile :

- plus faible écart énergétique entre les orbitales frontalières
- interaction préférentielle entre les plus gros lobes orbitalaires (meilleur recouvrement)

Allure des orbitales frontalières du diène et du diénophile :

Mécanisme asynchrone → première liaison formée entre le diène et le diénophile détermine le régiosomère majoritaire

Comme réaction de Diels-Alder ≠ réaction ionique → éviter de parler de :

- nucléophile si le partenaire interagit avec sa HO (diène en demande normale)
- électrophile si le partenaire interagit avec sa BV (diénophile en demande normale)

18

Dérivés éthyéniques      Réaction de Diels-Alder

Étude de la stéréosélectivité

Le chemin réactionnel privilégie une approche supra-supra des réactifs

= les plans des deux molécules sont parallèles lors de l'approche

→ les liaisons qui vont être formées sont du même côté de chaque plan

En présence de substituants sur le diène et le diénophile, il existe 4 approches supra-supra :

approche du diène sur la face supérieure du diénophile

approche du diène sur la face supérieure du diène

2 approches endo énantiomères : substituent du diénophile orienté vers la concavité du diène

2 approches exo énantiomères : substituent du diénophile à l'écart de la concavité du diène

approche du diène sur la face inférieure du diénophile

approche du diène sur la face inférieure du diène

Règle de l'endo : lorsque le diène et le diénophile sont substitués, les produits issus de l'approche endo sont minoritaires du fait de l'augmentation d'interactions stérétiques.

19



approche du diène sur la face inférieure du diénophile

approche du diène sur la face inférieure du diénophile

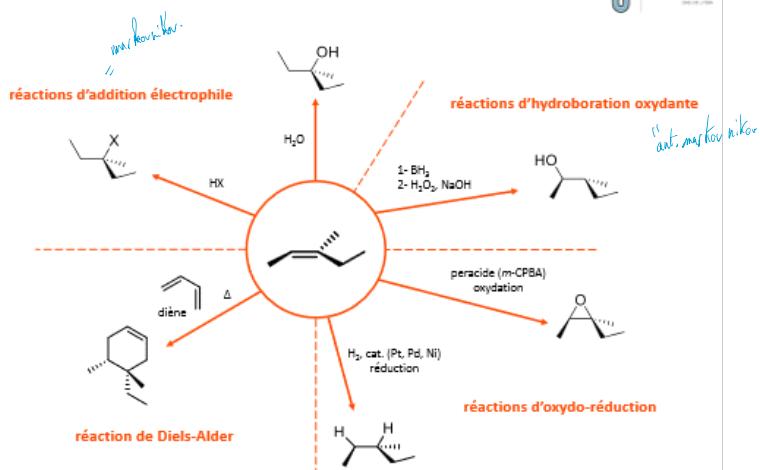
Règle de l'*endo* : lorsque le diène et le diénophile sont substitués, les produits issus de l'approche *endo* (2 énantiomères) sont majoritaires du fait de l'existence d'interactions secondaires stabilisantes

mais 50% / 50% au dessous en basse température

19

## Dérivés éthyléniques

### Dérivés éthyléniques : récapitulatif



20

# TD: Chapitre 4

jeudi 9 janvier 2025 19:18



TD\_4\_C=C

## 4. Réactivités des dérivés éthyléniques et apparentés

### 4.1. Compétition entre réactions de Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder la plus simple serait a priori de faire réagir le buta-1,3-dène sur l'éthène pour obtenir du cyclohexaène. Cependant cette réaction n'a qu'un faible rendement. Le produit obtenu majoritairement est représenté Schéma 10.



Schéma 10. Réaction de Diels-Alder entre le buta-1,3-dène et l'éthène.

Expliquer ce résultat à l'aide des données du Tableau 4 et justifier la formation du produit majoritaire.

Tableau 4. Energies et coefficients atomiques des orbitales frontières de l'éthène et du buta-1,3-dène.

Substrat	Orbitale	Énergie (eV)	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>
Éthène	BV	1,43	0,707	-0,707	-	-
Éthène	HO	-10,55	0,707	0,707	-	-
Buta-1,3-dène	BV	0,49	0,60	-0,37	-0,37	0,60
Buta-1,3-dène	OH	-9,37	0,60	0,37	-0,37	-0,60

### 4.2. Synthèse du trans-pinocarvèol

On étudie une séquence réactionnelle utilisant l' $\alpha$ -pinine (A), un composé naturel présent dans l'essence de térébenthine et présentant une stéréochimie particulière, qui rend intéressante son utilisation comme réactif dans la synthèse de nombreux dérivés. La séquence étudiée ici conduit au trans-pinocarvèol (B), présent notamment dans l'huile essentielle d'eucalyptus (Schéma 11).

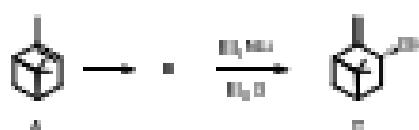


Schéma 11. Synthèse du trans-pinocarvèol.

Le composé B est obtenu selon le mode opératoire suivant, issu de Organic Syntheses :

Un ballon tricôl est muni d'une ampoule de coulée isobare, d'un thermomètre et d'un barreau magnétique avant d'y ajouter 32,0 g d'acide méta-chloroperbenzoïque, 11,0 g d'hydrogénocarbonate de sodium et 250 mL de dichlorométhane. La suspension est mise sous agitation et est refroidie à l'aide d'un bain de glace salé. À l'aide de l'ampoule de coulée, une solution de 10,6 g d' $\alpha$ -pinine A dans 20 mL de dichlorométhane est ajoutée au goutte-à-goutte au milieu réactionnel tout le mettant à une température comprise entre 5 et 20 °C. Au cours de l'addition, du méta-chlorobenzoate de sodium se

met à cristalliser, ce qui traduit l'efficacité de la transformation. À la fin de l'addition, l'agitation est maintenue pendant une heure. Une solution de 5,0 g de sulfite de sodium dans 50 mL d'eau est ajoutée et le milieu réactionnel est agité vigoureusement à température ambiante pendant trente minutes. 50 mL d'eau sont alors ajoutés au milieu et les phases aqueuse et organique sont séparées. La phase organique est lavée avec 100 mL d'une solution à 5 % en carbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite par deux fois avec 50 mL de dichlorométhane avant que les phases organiques ne soient rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Une huile incolore B est alors obtenue.

1. Quelle est la transformation mise en jeu ? En déduire la structure de B sans en préciser la stéréochimie, écrire l'équation-bilan de la réaction.
2. La réaction est-elle stéréoselective ? Si oui, proposer en justifiant le stéréoisomère majoritaire.
3. Justifier l'introduction d'hydrogène carbonate de sodium dans le mélange réactionnel.
4. Quel est le rôle du sulfite de sodium  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  dans le mode opératoire ? Donnée : couple d'oxydoréduction  $\text{SO}_3^{2-}/\text{SO}_4^{2-}$ .
5. Expliquer le rôle du lavage de la phase organique avec une solution aqueuse de carbonate de potassium.
6. Quelle est la réactivité du diéthylamidure de lithium  $\text{Et}_2\text{NLi}$  ?
7. Proposer un mécanisme pour la transformation B  $\rightarrow$  C. Justifier la stéréoselectivité observée.

#### 4.3. Synthèse du (+/-)-kempène-2

La synthèse du (+/-)-kempène-2 met en jeu un composé 1, auquel est ajouté à un équivalent de bis(1,2-diméthylpropyl)borane dans le THF, pour mener au composé [2] non isolé. Du peroxyde d'hydrogène  $\text{H}_2\text{O}_2$  dans une solution d'hydroxyde de sodium est rajouté au milieu réactionnel pour isoler le composé 3. Le composé 3 est ensuite placé dans une solution d'hydrure de sodium NaBH dans le THF en présence d'un équivalent de bromure de benzyle pour conduire au composé 4. Le composé 4 est mis en présence de borane  $\text{BH}_3$  dans le THF puis du peroxyde d'hydrogène dans une solution d'hydroxyde de sodium est rajouté et le composé 5 est isolé. Une suite de réactions non explicitée ici permet d'obtenir le composé 6 (Schéma 12).

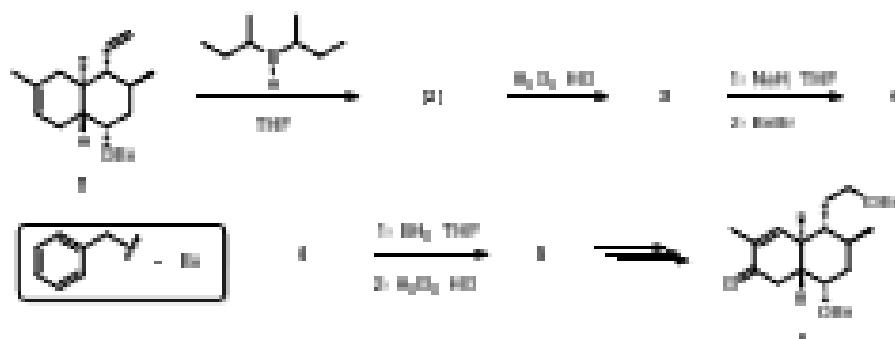


Schéma 12. Synthèse du (+/-)-komplex-2.

- Le *bis*(1,2-diméthylpropyl)borane présente une réactivité analogue au borane  $\text{BH}_3$ . Identifier la structure du composé (3) et rendre compte de sa formation à l'aide d'un mécanisme réactionnel. Pourquoi ne pas avoir utilisé le borane  $\text{BH}_3$  ?
- Représenter la structure du composé 3.
- Représenter la structure du composé 4. Préciser le mécanisme réactionnel expliquant sa formation.
- Représenter la structure du composé 5.aurait-on pu obtenir le composé 5 en procédant à une réaction d'hydratation en milieu acide sulfurique menée à chaud ? Justifier.

#### 4.4. Synthèse de l'oestrone

En 1962, l'équipe de Johnson propose une voie de synthèse de l'oestrone, une hormone maintenant des caractères sexuels secondaires chez la femme, à partir du 2-hydroxynaphtalène (A) (Schéma 13).

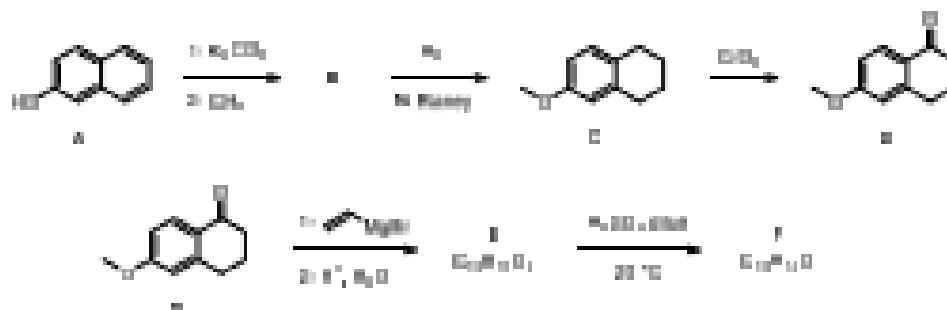


Schéma 13. Partie de la synthèse de l'oestrone.

Le 2-hydroxynaphtalène (A), placé en présence de carbonate de potassium et d'iodométhane, conduit au composé B. Traité par deux équivalents de dihydrogène gazeux en présence de nickel de Raney, le composé B est transformé en C. Sous l'action du trioxyde de chrome  $\text{CrO}_3$ , C est oxydé en cétone D. La réaction de l'organomagnésien vinylique sur le composé D conduit, après hydrolyse en milieu acide,

au produit E de formule brute  $C_{11}H_{12}O_2$ . Un traitement en milieu acide sulfurique concentré à chaud permet d'aboutir au produit F de formule brute  $C_{11}H_{10}O$ .

1. Représenter la structure du composé B. Préciser le mécanisme réactionnel expliquant la formation de ce composé. Donnée :  $pK_a(HCO_3^-/CO_3^{2-}) = 10,3$ .
2. Préciser la nature de la réaction mise en jeu lors de la transformation de B en C. En rendre compte à l'aide d'une équation bilan.
3. Identifier la structure du composé E et rendre compte de sa formation à partir de D à travers un mécanisme réactionnel.
4. Représenter la structure du composé F en précisant le mécanisme réactionnel à l'origine de sa formation. Comment peut-on expliquer le recours à des conditions acides douces pour la transformation de E en F ?
5. Expliquer le rôle de l'étape A  $\rightarrow$  B à l'aune de la séquence réactionnelle étudiée.

Le composé F est mis en présence de 1,4-benzoquinone (G) dans le toluène au reflux. Le composé H et son énantiomère H' sont obtenus majoritairement sous forme d'un mélange racémique (Schéma 14).

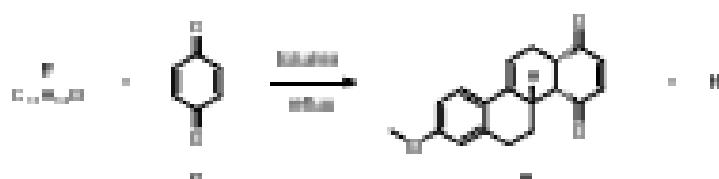


Schéma 14. Partie de la synthèse de l'isopaxetol.

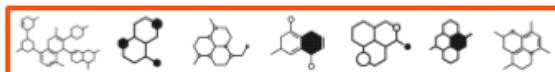
6. Préciser le nom de la réaction mise en jeu dans la transformation de F et G en H et H'.
7. Pour pouvoir réagir avec G, F doit présenter une conformation adéquate. Représenter la conformation de F nécessaire et la nommer.
8. Justifier l'obtention majoritaire des stéréoisomères H et H' à partir d'un modèle d'approche.

orga\_chapit  
re\_5\_C=O...

M2 FEADÉP

École Normale Supérieure de Lyon  
Préparation à l'agrégation de physique-chimie option physique

## Chimie Organique

Chapitre 5  
Réactivités des composés carbonylés

floris.chevallier@ens-lyon.fr

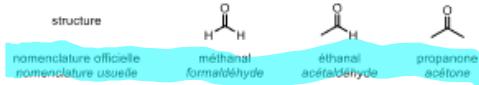
1

Composés carbonylés

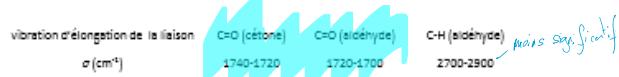
## Structures et propriétés des composés carbonylés



Composé carbonylé = toute structure organique présentant une fonction aldéhyde et/ou cétone



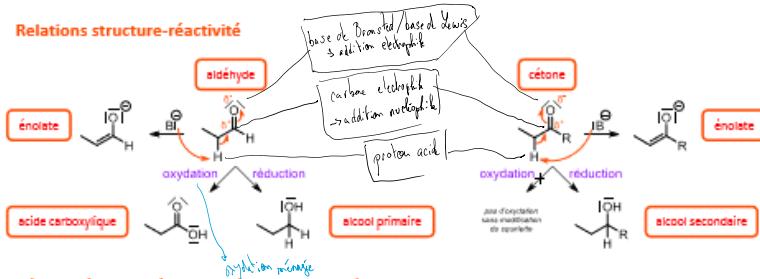
Propriétés spectroscopiques des carbonyles :

**Spectroscopie infrarouge** : signatures infrarouges caractéristiques des composés carbonylésAbaissement du nombre d'onde de la vibration d'elongation de la liaison C=O par conjugaison de 40-20  $\text{cm}^{-1}$  :**Spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire  $^1\text{H}$**  :

36

2

## Réactivité des composés carbonylés



## Réactivité comparée des aldéhydes et des cétones

Les aldéhydes sont plus réactifs/électrophiles que les cétones vis-à-vis d'un nucléophile donné :

- carbone électrophile de l'aldéhyde moins encombré (stérique)
- cétones substituées par des groupements inductifs donneurs enrichissent en électrons (charge)
- $E_{\text{BV}}(\text{aldéhyde}) < E_{\text{BV}}(\text{kétone})$  (orbitalaire)

Énergies des orbitales frontalière :

méthanal	éthanal	propanone	
$E_{\text{K}} \text{ (eV)}$	0,79	0,83	0,84
$E_{\text{K}^+} \text{ (eV)}$	-10,78	-10,71	-10,67

3

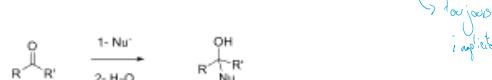
## Réactivité par addition nucléophile



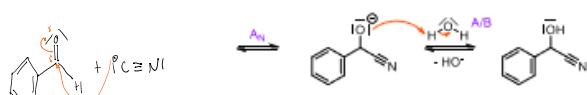
## Allongement de chaîne par addition d'organomagnésiens mixtes ou d'ions cyanure



La réaction d'un composé carbonylé avec un nucléophile carboné conduit, après hydrolyse, à un allongement de la chaîne carbonée avec formation d'un alcool



Mécanisme réactionnel : addition nucléophile suivie d'une hydrolyse

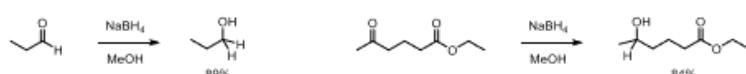


4

## Réactivité par addition nucléophile



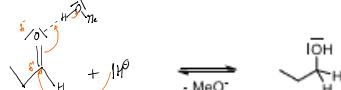
et Borohydrure de sodium.

Réduction des aldéhydes et cétones par action du tétrahydruroborate de sodium NaBH<sub>4</sub>

Observations expérimentales : - NaBH<sub>4</sub> = donneur d'ions hydrure H<sup>-</sup> et agent réducteur  
- réaction avec NaBH<sub>4</sub> en solvant polaire protique (MeOH ou EtOH)  
- NaBH<sub>4</sub> : réactif chimiosélectif des aldéhydes et des cétones



Mécanisme simplifié, le donneur d'hydrure NaBH<sub>4</sub> est modélisé par l'ion hydrure H<sup>-</sup>:



Théoriquement, 1 equiv. de NaBH<sub>4</sub> devrait permettre de réduire 4 equiv. de carbonyle, mais on utilise expérimentalement NaBH<sub>4</sub> en excès car :

- les dérivés de NaBH<sub>4</sub> formés successivement après chaque transfert sont moins réactifs
- il est nécessaire de compenser les pertes causées par les réactions acido-basiques parasites

LiAlH<sub>4</sub> en milieu polaire aprotique = réducteur plus réactif qui permet aussi de réduire les esters (chimiosélectivité plus faible)

→ complexe -at de Bore

Complex -ate de LiAl.  
réagit plus fort donc plus vite → pourquoi? → position dans la table périodique

→ peut causer des problèmes de sécurité si réagit violemment avec l'eau

5

## Rappel : oxydation des aldéhydes



Oxydation des aldehydes en acides carboxyliques



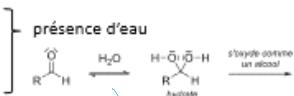
## Oxydation des aldéhydes en acides carboxyliques



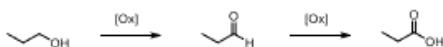
Aucune connaissance d'agents oxydants n'est exigible au programme de l'agrégation de physique

Oxydants permettant une oxydation de l'aldéhyde en acide carboxylique (conditions dures) :

- dichromate de potassium  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  en milieu aqueux
- permanganate de potassium  $\text{KMnO}_4$  en solution aqueuse
- réactif de Jones  $\text{CrO}_3$  dans l'acide sulfurique  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentré



Problématique de la sélectivité de l'oxydation ménagée des alcools primaires :



→ arrêt à l'aldéhyde ou poursuite jusqu'à l'acide carboxylique en fonction de l'agent oxydant

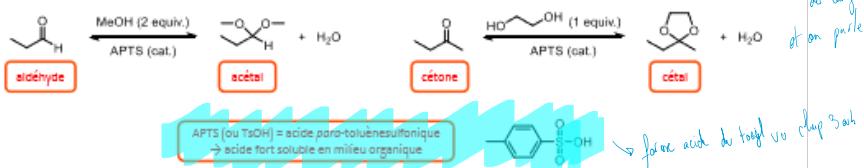
*Défaut*

K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, J. Chem. Soc. 1946, 39-45. <https://doi.org/10.1039/PB460000029>

6

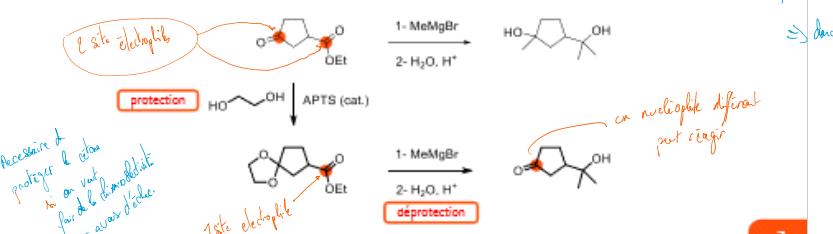


## Réaction d'acétalisation à l'aide d'un alcool en milieu acide



La réaction d'acétalisation est réversible : un excès d'eau en milieu acide favorise la forme carbonylée *tant qu'il y a de long*

Application de la réaction d'acétalisation : stratégie de synthèse, protection de la fonction carbonyle évitant par



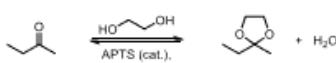
je souvent acétal = cell  
fis de acétal.

:  
90% → partie l'acide en allant vers la droite ⇒ très dérouté  
en profondeur on voit des diol

7

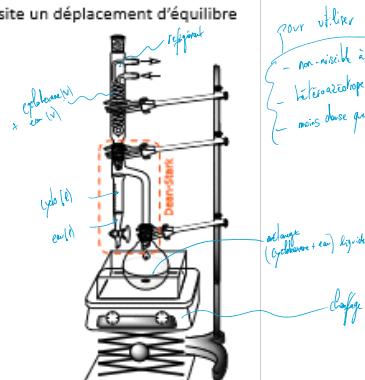
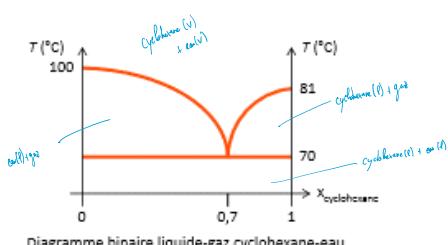


## Réaction d'acétalisation à l'aide d'un alcool en milieu acide



La réaction d'acétalisation est réversible : l'obtention de l'acétal nécessite un déplacement d'équilibre par retrait d'eau du milieu réactionnel

→ utilisation d'un desséchant ou d'un montage de Dean-Stark



pour utiliser un Dean-Stark, le mélange eau - solvant doit être hétéroazeotrope  
- max. eau à l'eau  
- hétéroazeotrope + eau moins dense que l'eau  
+ eau cyclohexane, toluène,

8



## Réaction d'acétalisation à l'aide d'un alcool en milieu acide

*activer pas plus  
ou pas plus*

... Hz.

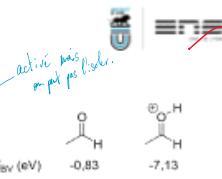
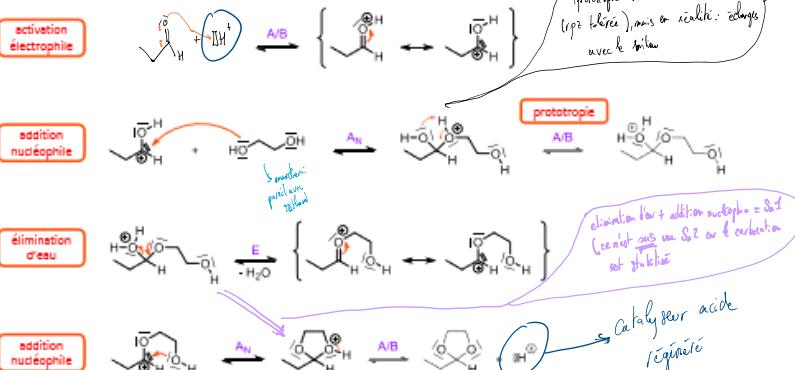
## Composés carbonylés

## Réactivité par addition nucléophile

## Réaction d'acétalisation à l'aide d'un alcool en milieu acide

En milieu acide, l'électrophilie de la fonction carbonyle augmente grâce à la protonation du site oxygéné → activation électrophile *in situ*

Mécanisme réactionnel :



A mon avis :  
Si on utilise cette réac bien le principe de la réaction mais l'autre qui fait la réac.  
Niveau fin toute les étapes avec interaction des liaisons qui font la réac.

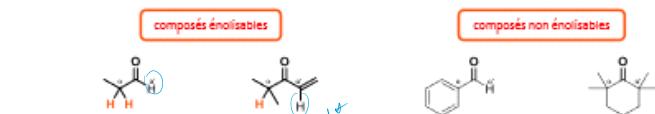
9

## Composés carbonylés

## Réactivité des composés énolisables

## Équilibre céto-énoïque des composés carbonylés énolisables

Composé carbonylé énolisable = composé carbonylé présentant un atome d'**hydrogène acide** situé sur un carbone en  $\alpha$  du groupe carbonyle



Énolisable = transformable en énol

Énol = alcène avec une fonction alcool en position vinylique

Equilibre céto-énoïque des composés carbonylés énolisables :



Équilibre céto-énoïque = équilibre cinétiquement lent, sauf en cas de catalyse acide ou basique

Équilibre thermodynamique généralement déplacé en faveur de la forme cétonne, sauf en cas de facteurs stabilisant de la forme énol

Si on flotte on fait des carbones possibles  
→ base pas stable → pas énol  
→ pour réguler le H acidic, Mise à température en L.  
→ par rapport à H acidic, Mise à température en L.

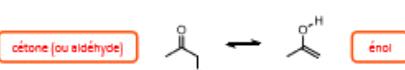
équivalent pour aldehyde  
→ cétone ou aldehyde en équilibre avec énol  
Exemple de tautomérie  
vrai si énolisable.

10

## Composés carbonylés

## Réactivité des composés énolisables

## Équilibre céto-énoïque des composés carbonylés énolisables

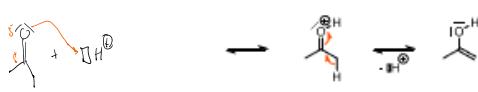


L'équilibre céto-énoïque est un exemple de tautomérie

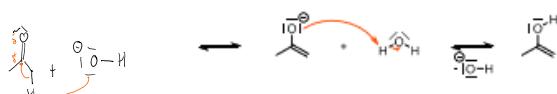
Tautomères = deux isomères de constitution (deux molécules différentes) interconvertibles par la réaction chimique réversible

Dans la plupart des cas, cette réaction se produit par migration d'un atome d'hydrogène et est accompagnée d'un changement de localisation d'une double liaison

Catalyse acide, mécanisme réactionnel :



Catalyse basique, mécanisme réactionnel :



Mésométrie = une seule off trois structures  
tautolo = 2 formes isobares = mésométrie + déplacement halogène.

11

## Composés carbonylés

## Réactivité des composés énolisables

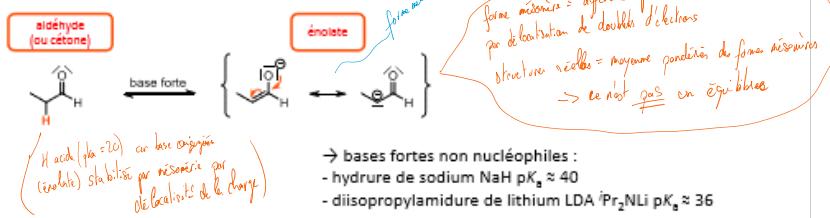
Acidité en  $\alpha$  des composés carbonylés énolisables et formation des énolates

## Composés carbonylés

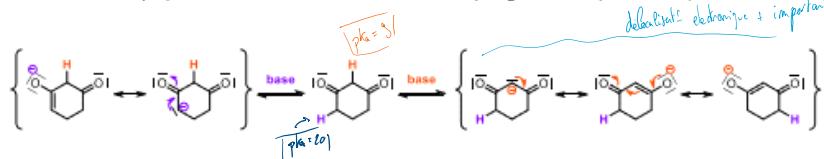
### Réactivité des composés énolisables



#### Acidité en $\alpha$ des composés carbonylés énolisables et formation des énolates



Comment expliquer l'écart d'acidité entre les atomes d'hydrogène de la cyclohexan-1,3-dione ?



Délocalisation électronique → stabilisation l'énolate → acide conjugué plus fort ( $pK_a$  diminue)

12

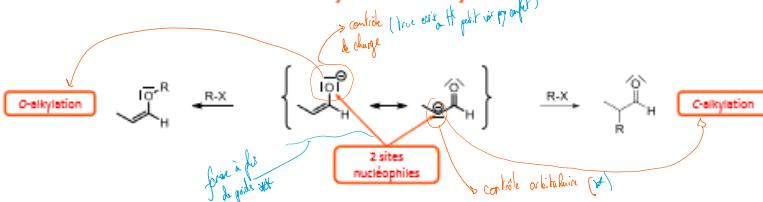
## Composés carbonylés

### Réactivité des composés énolisables



✓ donc souvent  
 on utilise cette ip2  
 mais résultat identique avec form.  
 car kinétique

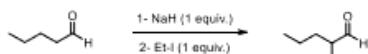
#### Réactivité ambidente des énolates : C-alkylation ou O-alkylation



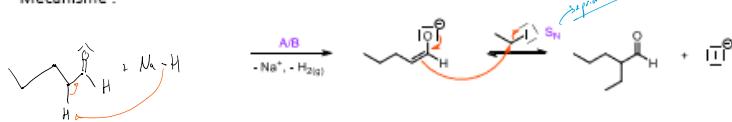
Les réactions de O-alkylation sont sous contrôle cinétique de charge  
 Les réactions de C-alkylation sont sous contrôle cinétique orbitalaire

Seule la réactivité par C-alkylation est au programme de l'agrégation de physique

Exemple :



Mécanisme :



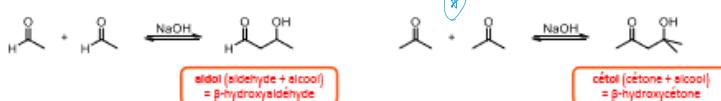
13

## Composés carbonylés

### Réactivité des composés énolisables



#### Réaction d'aldolisation (ou cétolisation) en milieu basique



*(2) cétone → enol | enol + réac de cétone → cétol*  
*(qui pris aldehyde)*

Réactions envisageables entre deux aldéhydes (aldolisation) ou entre deux cétones (cétolisation) identiques, ou entre un aldéhyde et/ou une cétone différents (aldolisation/cétolisation croisée)

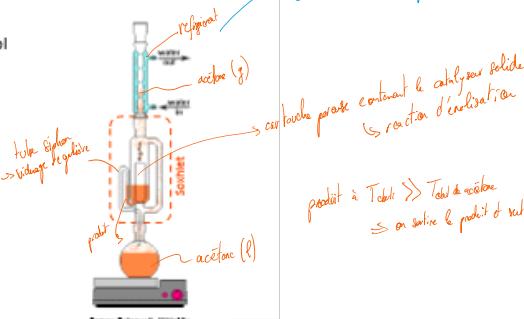
Réactions réversibles sous contrôle thermodynamique nécessitant généralement de déplacer l'équilibre en faveur de l'aldol ou du cétol → utilisation d'un extracteur de Soxhlet

Extracteur de Soxhlet = pièce de verrerie permettant d'extraire en continu une espèce chimique contenue dans un solide à l'aide d'un solvant

acétone : bp = 56 °C

4-hydroxy-4-méthylpentan-2-one : bp = 166 °C

→ le ballon inférieur s'enrichit en produit de cétolisation, seule l'acétone est recyclée



14

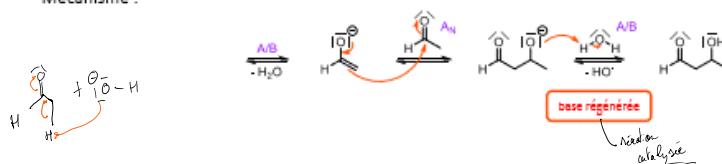
## Réaction d'aldolisation (ou cétolisation) en milieu basique



Réactions envisageables entre deux aldéhydes (aldolisation) ou entre deux cétones (cétolisation) identiques, ou entre un aldéhyde et/ou une cétone différents (aldolisation/cétolisation croisée)

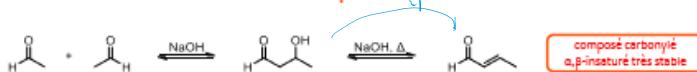
Réactions réversibles sous contrôle thermodynamique nécessitant généralement de déplacer l'équilibre en faveur de l'aldol ou du cétol  
→ utilisation d'un extracteur de Soxhlet

Mécanisme :



15

## Réaction d'aldolisation-crotonisation en milieu basique



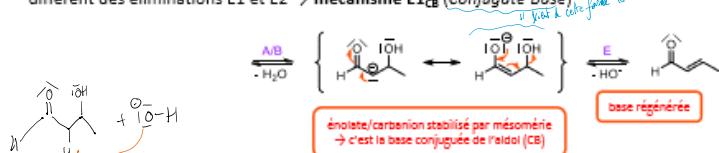
Équilibre généralement déplacé vers la formation du composé carbonylé  $\alpha,\beta$ -insaturé

Crotonisation = déshydratation d'un  $\beta$ -aldol ou d'un  $\beta$ -cétol

La séquence aldolisation-crotonisation est aussi appelée **condensation aldolique**

Mécanisme :

Fonction hydroxyle = mauvais groupement partant  
→ déshydratation de l'aldol et du cétol en milieu basique par un mécanisme réactionnel d'élimination différent des éliminations E1 et E2 → **mécanisme E1<sub>CB</sub> (Conjugate Base)**

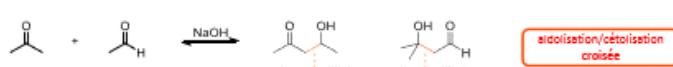


OH que la meilleure  
SAUF avec le mécanisme très particulier  
très spécifique.

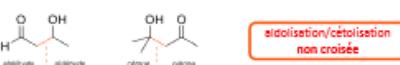
16

## Réactions d'aldolisation croisées

Quelle est la structure des composés issus de la réaction d'aldolisation (cétolisation) entre la propanone et l'éthanal ?

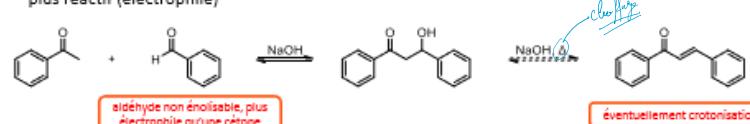


→ réaction avec une faible sélectivité



Comment augmenter la sélectivité des aldolisations croisées ?

- avoir une déprotonation totale du composé énolisable avant addition de l'électrophile
- utiliser un unique composé énolisable face à un autre composé carbonylé non énolisable et plus réactif (électrophile)



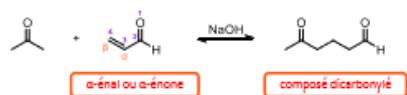
17

## Composés carbonylés

## Réactivité des composés énolisables



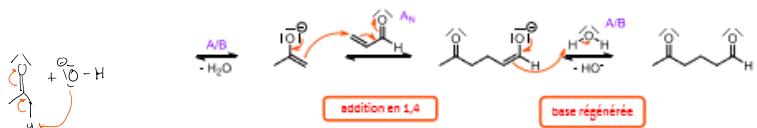
Réaction d'addition de Michael sur un composé carbonylé  $\alpha,\beta$ -insaturé



Carbone 2 et carbone 4 = deux sites électrophiles

→ addition nucléophile sur l'énone régiosélective car contrôle cinétique orbitalaire (plus gros coefficient de la BV sur le carbone 4)

Mécanisme :



A. Michael, J. Prakt. Chem. 1886, 25, 349-356. <https://doi.org/10.1002/prac.18870250126>

18

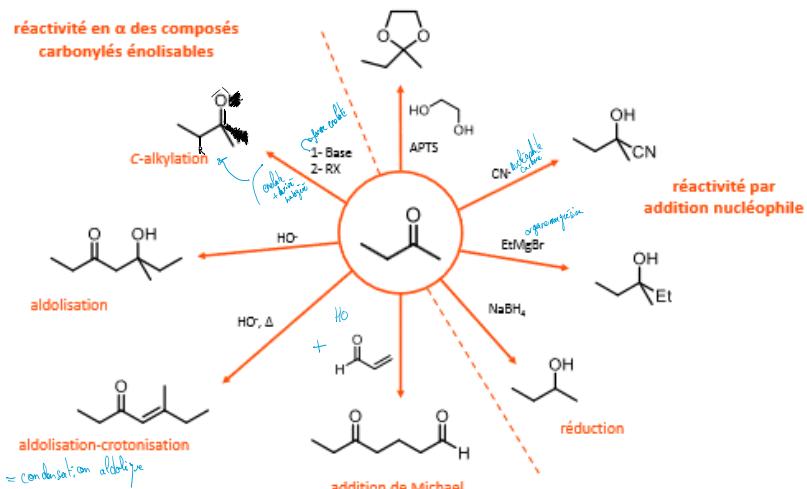
## Composés carbonylés

## Composés carbonylés : récapitulatif



réactivité en  $\alpha$  des composés carbonylés énolisables

acétalisation



19

# TD: Chapitre 5

jeudi 9 janvier 2025 19:20



TD\_5\_C=O

## 5. Réactivités de composés carbonylés

### 5.1. Synthèse des azasucres

Les azasucres, hétérocycles azotés analogues aux sucres, réduisent l'activité de cellules cancéreuses. La synthèse de l'azasucre F procède par la séquence réactionnelle ci-après et utilise le D-mannitol (A) comme source de chiralité (Schéma 15).

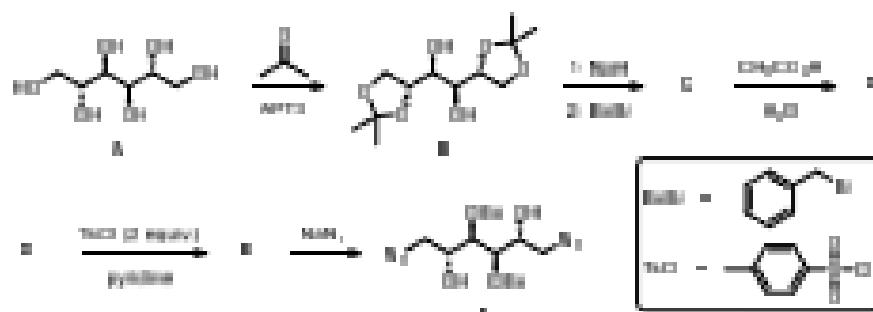


Schéma 15. Partie de la synthèse d'un azasucre.

1. Proposer une équation-bilan rendant compte de la transformation A → B. Proposer une explication à la chimiosélectivité de la transformation.
2. Donner le mécanisme réactionnel mis en jeu lors de la transformation de A en B. Préciser le rôle de l'acide p-toluenesulfonique (APTS).
3. Donner la structure du composé C. Proposer un mécanisme réactionnel expliquant sa formation.
4. D admet pour formule brute  $C_6H_{10}O_6$ . Identifier le composé D. En déduire le rôle des étapes A → B et C → D.
5. Donner la structure du composé E en justifiant la chimiosélectivité de la réaction. On pourra raisonner à partir de la structure du composé F.
6. Proposer une représentation de Lewis de l'anion azoture  $NH_2^-$ , sachant l'espèce n'est pas cyclique. Conclure quant à sa réactivité et la nature de la transformation E → F.

### 5.2. Synthèse de l'ouabaine

L'ouabaine est un stéroïde naturel, extrait des feuilles de Digitalis, utilisée par voie intraveineuse pour le traitement des arrêts cardiaques. On s'intéresse à une partie de la synthèse de l'ouabaine à partir du composé 1 (Schéma 16).



Schéma 16. Partie de la synthèse de l'ouachine.

1. Donner la structure du composé 2 issu de la réaction entre le composé 1 et le chlorure de tosyle en présence de pyridine. Quel est le rôle de pyridine ?

2. Donner la structure du composé 3. Proposer un mécanisme réactionnel expliquant sa formation. Quel est l'intérêt de l'étape 1→2 ?

3. Donner la structure du composé 4 ainsi que son mécanisme de formation. Quel est le rôle de l'acide para-toluenesulfonique (APTS) ?

Le composé 4 est transformé en composé 5 à l'issue de plusieurs étapes non étudiées. Le composé 5 est ensuite mis à réagir en présence de tétrahydronborate de sodium NaBH<sub>4</sub> dans l'éthanol pour donner 6. Le composé 6 est ensuite mis en présence d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique concentrée pour former le composé 7, dont le spectre infrarouge présente entre autres une bande vers  $\nu = 3030 \text{ cm}^{-1}$  et une bande vers  $\nu = 1685 \text{ cm}^{-1}$ .

4. Donner la structure du composé 6 et son mécanisme de formation. Quel est le rôle de l'étape 5→6 ?

5. Déterminer la structure du composé 7 à l'aide des données spectroscopiques. Justifier. Quel est le rôle de l'étape 6→7 ?

### 5.3. Sélectivité de la réaction d'aldolisation-crotonisation

On fait réagir à température ambiante de l'éthanal en présence de soude diluée. On obtient après réaction le 3-hydroxybutanal.

1. Donner la structure du produit formé ainsi que le mécanisme de sa formation.

Dans ces conditions opératoires, un mélange d'éthanal et de propane ne conduit à plusieurs produits.

2. Dénombrer et représenter les structures des différents produits de réaction potentiels. On ne tiendra pas compte de la stéréochimie.

Avec une méthode plus sélective, la réaction conduit majoritairement à un produit A de formule brute C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>. Le spectre RMN <sup>1</sup>H de A présente les signaux suivants : δ = 1,2 ppm (doublet, 3H), 2,2 ppm (singulet, 3H), 2,4 ppm (doublet, 2H), 4,0 ppm (multiplet, 1H).

3. Interpréter la formule brute et le spectre RMN pour déterminer la structure de A. Quelle est la multiplicité du signal autour de 4 ppm ?
4. Préciser les conditions opératoires pour passer du composé A à la pent-3-en-2-one B. Quel est le nom de la transformation mise en jeu ?

#### 5.4. Synthèse d'un fragment de l'andrastine C

La 2-méthylcyclohexane-1,3-dione (1) réagit avec une solution d'éthanolate de sodium dans l'éthanol pour donner l'anion 2 (Schéma 17).

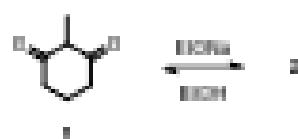


Schéma 17. Déprotection de la 2-méthylcyclohexane-1,3-dione.

1. Représenter l'anion 2. Expliquer pourquoi il est formé sélectivement. Justifier le choix de la base d'un point de vue thermodynamique.

Le composé bicyclique 5 peut être obtenu sous forme d'un mélange racémique à partir de l'anion 2 en suivant la séquence réactionnelle représentée Schéma 18.



Schéma 18. Partie de la synthèse de l'andrastine C.

2. Donner la structure du composé monocyclique 4. Rendre compte de sa formation à l'aide d'un mécanisme réactionnel.

Le composé bicyclique 5 est obtenu en mélange racémique et présente une bande de vibration vers  $\nu \approx 1681 \text{ cm}^{-1}$  dans le domaine infrarouge.

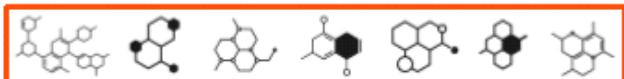
3. Représenter la structure de 5 sans tenir compte de la stéréochimie. Expliquer le spectre infrarouge.
4. Représenter tous les stéréoisomères qui composent le mélange 5 et indiquer leurs proportions relatives.
5. Proposer un mécanisme réactionnel rendant compte de la formation du composé bicyclique 5. Sous quels noms sont connues les réactions mises en jeu au cours du passage de 1 à 5 ?



## Chimie Organique

## Chapitre 6

## Réactivités des acides carboxyliques et de leurs dérivés

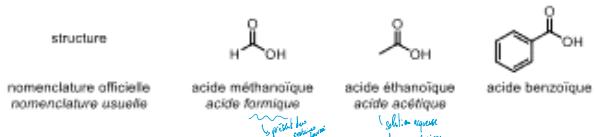


floris.chevallier@ens-lyon.fr

1



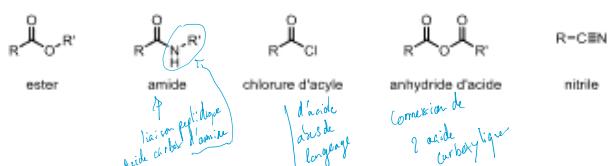
## Acides carboxyliques :



## Propriétés spectroscopiques des acides carboxyliques :

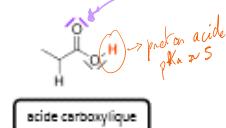
**Spectroscopie infrarouge : signatures infrarouges caractéristiques des acides carboxyliques**

Dérivés d'acide carboxylique = tout composé organique qui conduit à un acide carboxylique par hydrolyse

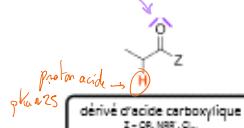


2

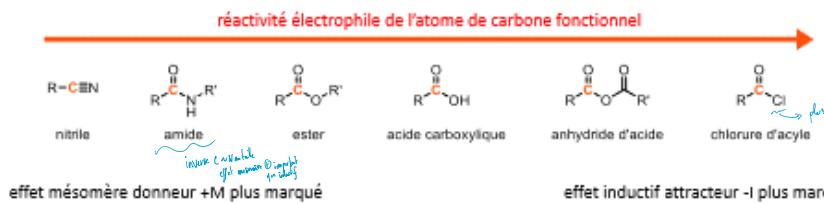
## Relations structure-réactivité



base de Lewis  
→ activation électrophile



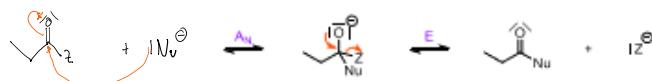
## Réactivité électrophile comparée des dérivés d'acide carboxylique :



assez similaire  
aux dérivés carbonylés

3

## Réactivité par addition-élimination des acides carboxyliques et de leurs dérivés



Application à la synthèse d'esters : estérfication de Fischer par action d'un alcool sur un acide carboxylique



## Caractéristiques de la réaction :

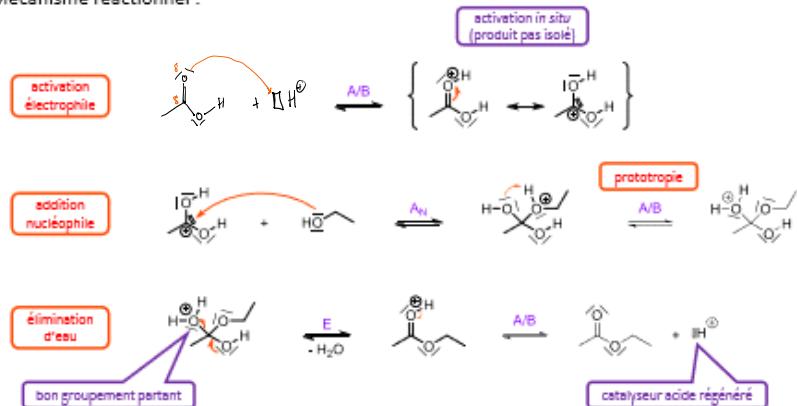
- réaction d'estérfication réversible et non quantitative → toujours un mélange en sortie.
- réaction peu avancée pour les alcools tertiaires
- catalyse acide nécessaire, par exemple par l'acide para-toluenesulfonique (APTS)
- chauffage nécessaire pour l'activation cinétique de la réaction
- amélioration du rendement de la réaction par déplacement d'équilibre :
  - ajout d'un des réactifs en large excès (le moins coûteux)
  - appareil de Dean-Stark pour éliminer progressivement l'eau formée

semble d'un pt de vu  
nécia à l'acétylation -  
↳ famille des condensations

## Estérification de Fischer par action d'un alcool sur un acide carboxylique

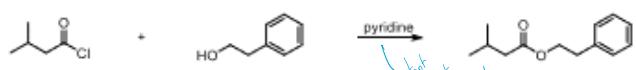


Mécanisme réactionnel :



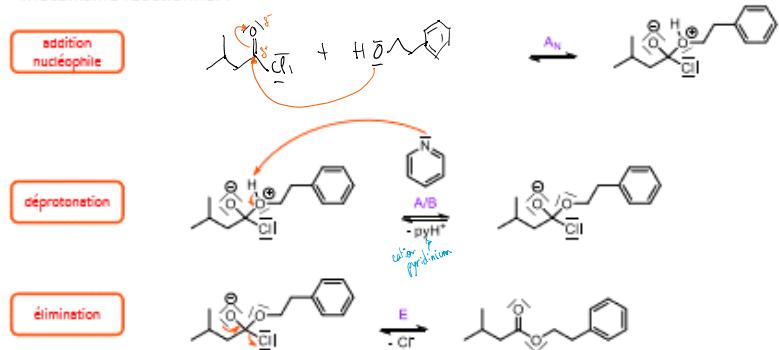
5

## Estérification par action d'un alcool sur un chlorure d'acyle (ou un anhydride d'acide)

Acide carboxylique  $\rightarrow$  chlorure d'acyle (ou anhydride d'acide) = activation ex situ (produit isolés)

Réaction totale, rapide, exothermique, effectuée à température ambiante

Mécanisme réactionnel :

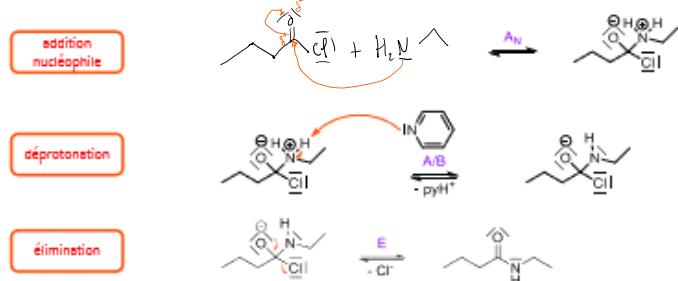


6

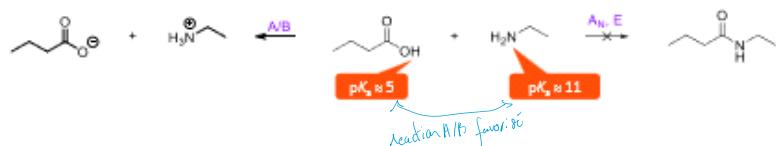
Synthèse des amides par action d'une amine sur un chlorure d'acyle (ou un anhydride d'acide)



Mécanisme réactionnel (analogue à la synthèse des esters à partir d'un chlorure d'acyle) :



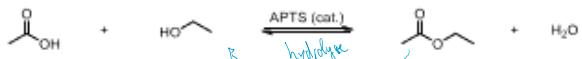
Pourquoi acide carboxylique + amine ne conduit pas à un amide ?



7

### Hydrolyse des esters en conditions acides

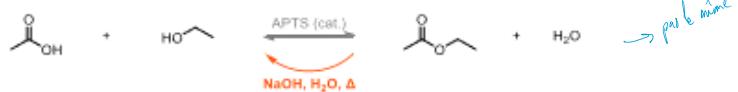
Réaction d'estérification réversible = conversion simultanée "réactifs en produits", et "produits en réactifs"



Réversibilité → favoriser la réaction d'hydrolyse en sens inverse par ajout d'un excès d'eau en présence d'un catalyseur acide

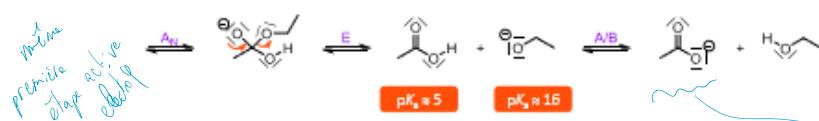
### Hydrolyse des esters en conditions basiques = réaction de saponification

Réaction d'estérification renversable = réaction inverse possible avec passage par un autre chemin réactionnel



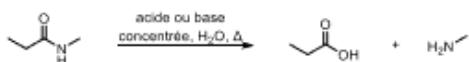
Réaction de saponification totale et rapide

Mécanisme réactionnel :



8

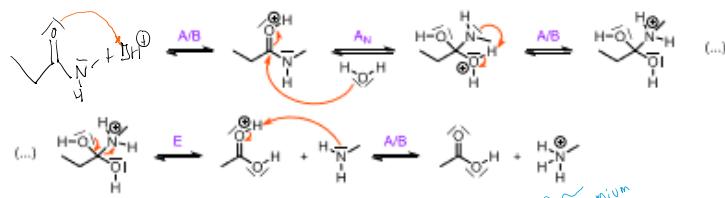
## Hydrolyse des amides en acides carboxyliques



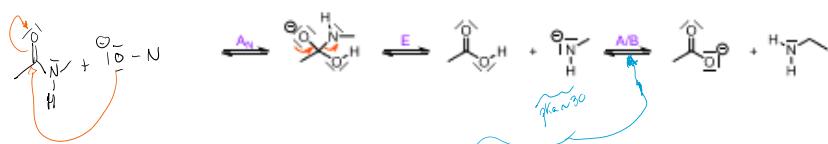
Comme pour les esters, hydrolyse des amides en milieu acide ou en milieu basique, mais conditions opératoires plus dures (milieu concentré, chauffage) car carbone fonctionnel peu électrophile et nucléophile médiocre

*au niveau de la polarité notamment*

Mécanisme réactionnel en milieu acide :

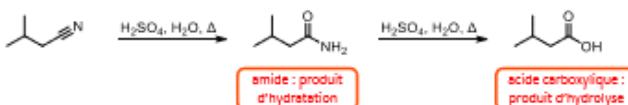


Mécanisme réactionnel en milieu basique :



9

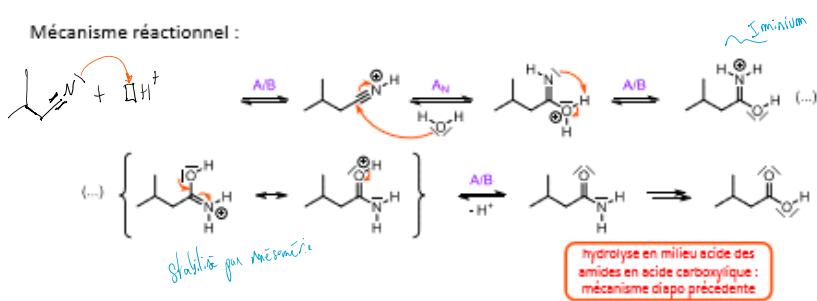
## Hydratation des nitriles en amides, puis hydrolyse en acides carboxyliques



Nitriles très peu électrophiles → conditions opératoires dures (acide concentré, chauffage) pour obtenir l'amide (réaction d'hydratation)

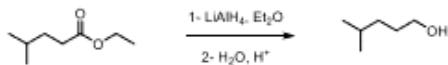
Même si l'amide est plus électrophile que le nitrile, il est parfois possible de s'arrêter à l'amide et donc éviter la réaction d'hydrolyse (selon la nature du substrat et des conditions opératoires)

Mécanisme réactionnel :



10

## Réduction des esters en aldéhydes, puis réduction en alcools



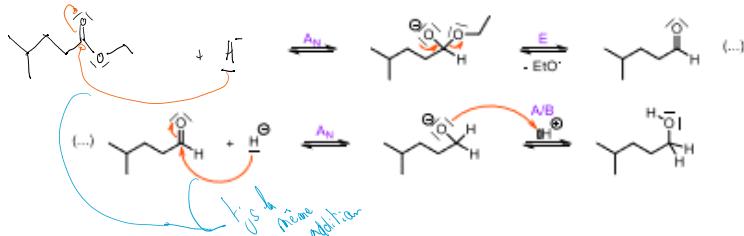
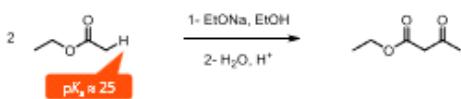
Aucun réducteur et aucune condition opératoire pour la réduction des esters sont exigibles

On peut cependant retenir que  $\text{NaBH}_4$  n'est pas un réducteur assez fort pour réduire les esters, contrairement à  $\text{LiAlH}_4$



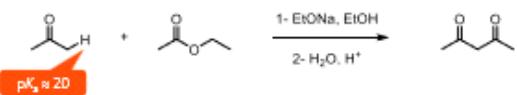
Même si l'aldéhyde est plus électrophile que l'ester, il est parfois possible d'arrêter la réduction à l'aldéhyde (selon la nature du réducteur et des conditions opératoires)

Mécanisme simplifié, le donneur d'hydrure est modélisé par l'ion hydrure  $\text{H}^-$ :

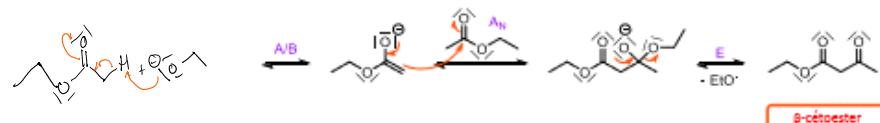
De l'ester au  $\beta$ -cétoester : condensation de Claisen

Des bases plus fortes que les alcoolates (LDA ou NaH) peuvent être utilisées

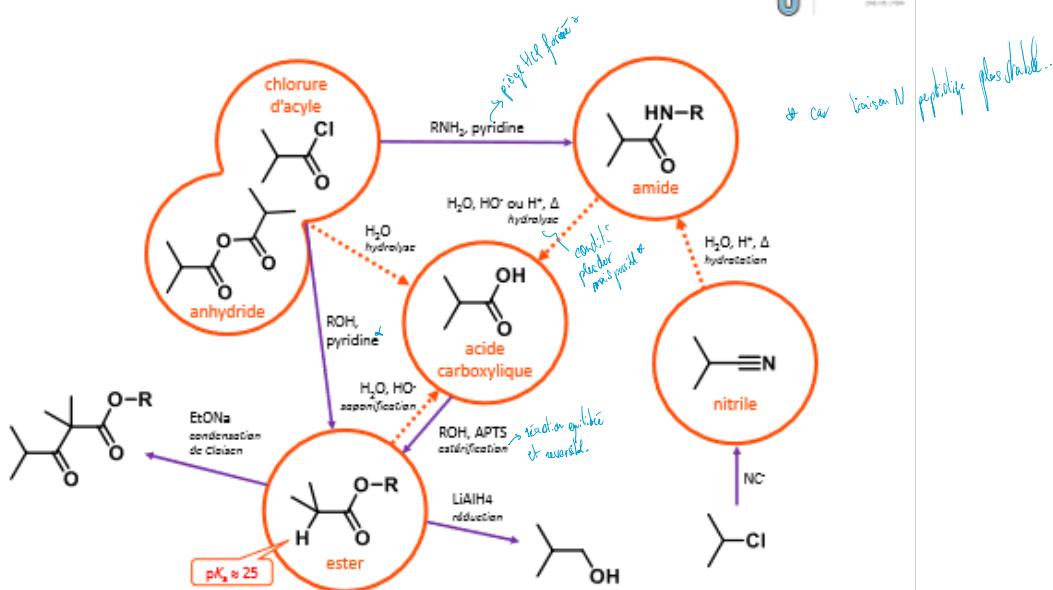
La réaction de condensation de Claisen peut aussi être réalisée à partir d'un ester et d'un carbonyle



Mécanisme réactionnel :



L. Claisen, A. Claparède, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1881, 14, 2460-2468. <http://doi.org/10.1002/cber.18810140122>  
L. Claisen, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1887, 20, 655-657. <http://doi.org/10.1002/cber.18870200150>



# TD: Chapitre 6

jeudi 9 janvier 2025 19:20



TD\_6\_CO2  
H

## 6. Réactivités des acides carboxyliques et de leurs dérivés

### 6.1. Synthèse de l'hippurylphénylalanine

D'après le sujet de composition de chimie de l'agrégation de physique de 2012

De la glycine (2) ( $n_1 = 1,0 \text{ mol}$ ) est dissoute dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium ( $n_1 = 1,2 \text{ mol}$  dans  $0,60 \text{ L}$  d'eau). À cette solution homogène, maintenue à une température inférieure à  $10^\circ\text{C}$ , sont ajoutés simultanément, sur une durée d'une heure, une quantité  $n_2 = 1,1 \text{ mol}$  de chlorure de benzoyle (3) et  $0,20 \text{ L}$  d'une solution d'hydroxyde de sodium de concentration  $c = 10 \text{ mol.L}^{-1}$ . Un contrôle du pH montre qu'ainsi, le milieu reste très légèrement basique. Une fois l'addition des réactifs achevée, le milieu réactionnel est encore agité pendant trente minutes puis il est versé dans un bûcher contenant  $125 \text{ mL}$  de solution concentrée d'acide chlorhydrique de concentration  $c = 12 \text{ mol.L}^{-1}$ . Le solide obtenu est collecté par filtration, puis séché et repris par du tétrachlorométhane dans lequel il est dissous à ébullition. Après refroidissement, le solide obtenu, l'acide hippurique 4, est recristallisé dans de l'eau bouillante pour donner des aiguilles blanches de température de fusion  $186\text{--}187^\circ\text{C}$  (Schéma 19).



Schéma 19. Synthèse de l'acide hippurique 4.

1. Écrire le mécanisme de formation et la structure du produit obtenu en faisant réagir du chlorure de benzoyle avec de la méthanimine  $\text{H}_2\text{C=NH}_2$  en solution aqueuse basique.
2. Sous quelle forme se présente la glycine avant l'introduction du chlorure de benzoyle dans le milieu réactionnel ? Justifier la réponse.
3. Dans la transformation, identifier le nucléophile et l'électrophile. Justifier la réponse.
4. Quel est *a priori* le site le plus réactif de la glycine, dans ces conditions ? Proposer alors un mécanisme pour la transformation effectuée, tenant compte des proportions de réactifs introduits et mettant en jeu la formation d'un intermédiaire cyclique. Sous quelle forme est obtenu le produit 4, avant acidification ?
5. Donner la structure de l'acide hippurique 4.
6. Pourquoi le pH du milieu réactionnel ne doit-il pas devenir acide ?
7. Expliquer en dix lignes maximum le principe d'une recristallisation.

### 6.2. Réaction de Dieckmann

La synthèse de la Nootkalone suppose le passage par un précurseur issu lui-même du composé A représenté Figure 7.

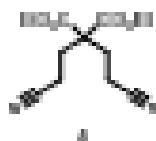


Figure 7. Intermédiaire A de la synthèse de la Nootkalone.

1. L'hydrolyse en milieu basique de A conduit, après passage en milieu acide, au composé B de formule brute C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>. Représenter la structure du composé B.
2. Le chauffage de B permet de réaliser une monodécarboxylation au niveau d'un centre bifonctionnel conduisant au composé C. En déduire la structure du composé C.
3. L'estérification exhaustive de C par le méthanol conduit à D. Représenter la structure de D et proposer des conditions expérimentales permettant sa synthèse à partir de C.
4. Placé en présence d'une solution de méthanolate de sodium dans le méthanol, D évolue, entre autres, vers le composé cyclique E représenté Figure 8. Proposer un mécanisme réactionnel expliquant le passage de D à E.

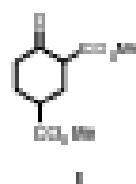


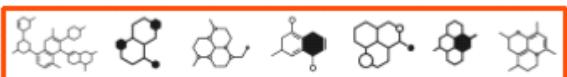
Figure 8. Intermédiaire E de la synthèse de la Nootkalone.



## Chimie Organique

## Chapitre 7

## Activité catalytique des complexes et cycles catalytiques



Catalyst → change l'énergie d'activation  
 Catalyst → change le mécanisme  
 Catalyst → accélère la réaction

floris.chevallier@ens-lyon.fr

1

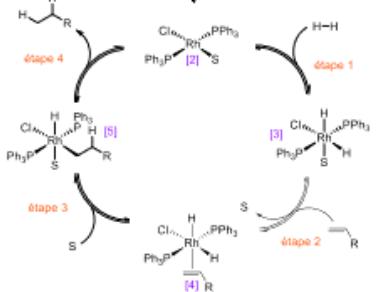
**Catalyse** : processus d'accroissement de la cinétique des transformations chimiques sans en modifier les caractéristiques thermodynamiques

**Catalyseur** : espèce chimique capable d'accroître la cinétique des transformations chimiques sans en modifier les caractéristiques thermodynamiques et régénérée en fin de transformation

**Pré-catalyseur** : précurseur plus stable du catalyseur qui doit subir une transformation pour le transformer en véritable catalyseur de la réaction

**Cycle catalytique** : représentation de la succession des actes élémentaires menant à la transformation catalytique des réactifs en produits

Exemple : cycle catalytique de la réaction d'hydrogénéation avec le catalyseur de Wilkinson



J. A. Osborn, G. Wilkinson, J. J. Mrowca, *Inorg. Synth.* 1967, 10, 67-71. <https://doi.org/10.1002/9780470122418.ch12>

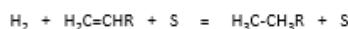
2



Analyser un cycle catalytique, c'est :

- déterminer l'équation-bilan de la transformation

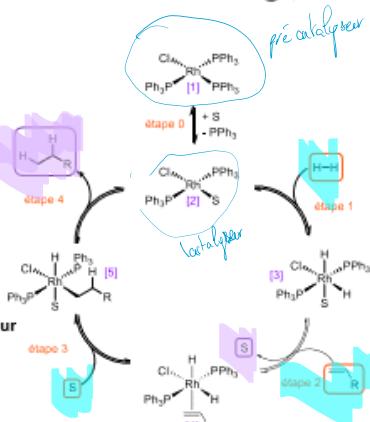
Prendre en compte les réactants entrant et les produits sortant du cycle catalytique



- identifier le catalyseur, éventuellement son précurseur

Catalyseur = espèce active régénérée au cours du cycle catalytique

Pré-catalyseur = espèce généralement plus stable qui doit être activée pour former le catalyseur



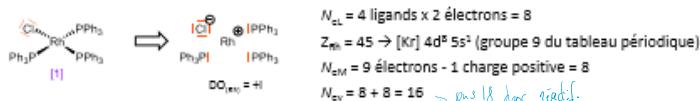
- déterminer le degré d'oxydation du métal pour chaque intermédiaire réactionnel

- déterminer la nature des actes élémentaires du cycle catalytiques

3



Détermination du degré d'oxydation et du nombre d'électrons de valence d'un complexe :



1- fragmentation formelle de chaque liaison métal-ligand (modèle ionique) : chaque ligand se voit attribuer deux électrons car le métal est généralement l'élément le moins électronégatif

a) si le ligand est un atome ou un radical ( $\text{H}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CN}^-$ , chaîne carbonée  $\text{R}'$ ), la fragmentation conduit à un ligand anionique ( $\text{H}^+$ ,  $\text{Cl}^+$ ,  $\text{NC}^+$ , chaîne carbonée  $\text{R}'^+$ )

b) si le ligand est une espèce neutre ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{PR}_3$ ,  $\text{CO}$ ), la fragmentation conduit à un ligand neutre :  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{PR}_3$ ,  $\text{CO}$

2- après fragmentation, la charge du centre métallique permet d'évaluer le degré d'oxydation (DO) du centre métallique

3- le nombre d'électrons de valence du complexe sera  $N_{\text{ev}} = N_{\text{el}} + N_{\text{elM}}$

$N_{\text{el}} = \text{nombre d'électrons apportés par les ligands}$  (chaque ligand apporte deux électrons)

$N_{\text{elM}} = \text{nombre d'électrons apportés par le centre métallique}$  (nombre d'électrons de valence du métal au degré d'oxydation déterminé)

regle des 18 e- (barre d'oxydation  $\text{H}^+ \rightarrow \text{O}^{\oplus} \rightarrow \text{O}^{\ominus} \rightarrow \text{O}^{\ddagger} \rightarrow \text{O}^{\ddagger\ddagger} \rightarrow \text{O}^{\ddagger\ddagger\ddagger}$ )

4



Complexé [2] :

$\text{DO} \approx$

$N_{\text{el}} \approx$

Complexé [3] :

$\text{DO} \approx$

$N_{\text{el}} \approx$

Complexé [4] :

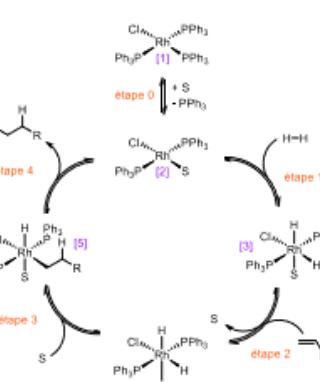
$\text{DO} \approx$

$N_{\text{el}} \approx$

Complexé [5] :

$\text{DO} \approx$

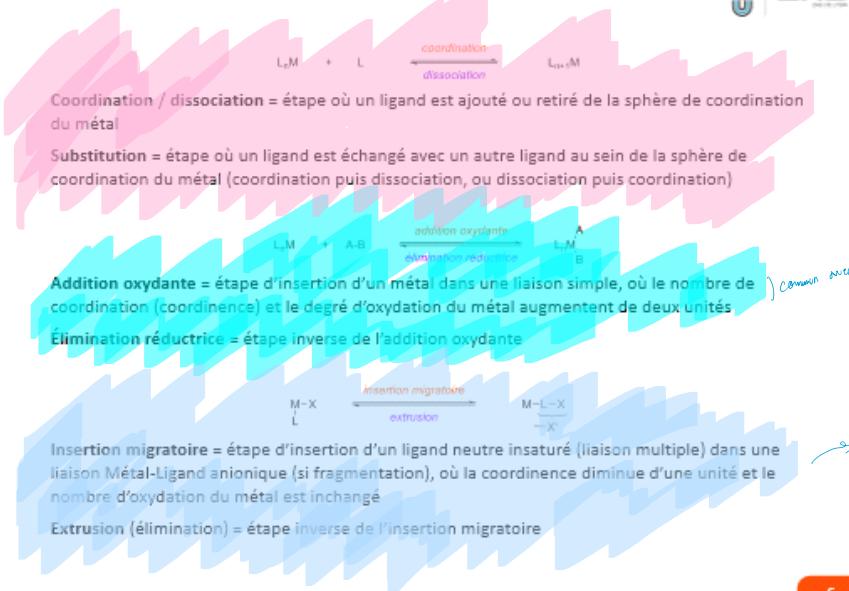
$N_{\text{el}} \approx$



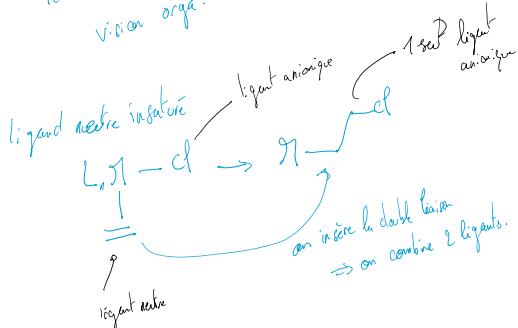
4



## Actes élémentaires



Chimie orga et inorga devrait être parallèle parfois les fonctions sont différentes.  
ici addition oxydante/inorganique : oxydation du métal  
vision organique : insertion du métal entre A-B.



## Actes élémentaires



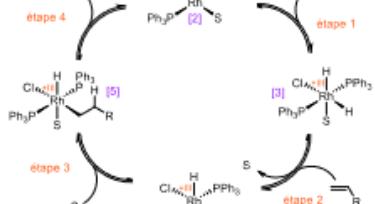
## Étape 0 :



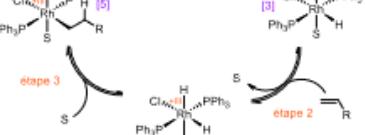
## Étape 1 :



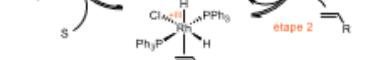
## Étape 2 :



## Étape 3 :



## Étape 4 :



Comment à chaque étape varie le % de la coordination.  
avec ça on peut trouver si c'est l'état précédent.

# Correction TD

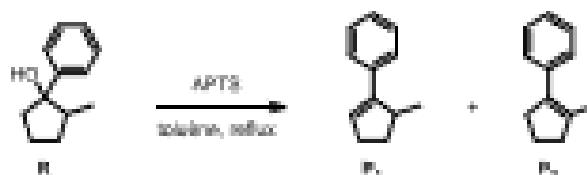
jeudi 9 janvier 2025 19:21



TD\_correcti  
on

## 1. Outils de description des réactions en chimie organique

### 1.1. Contrôle cinétique et contrôle thermodynamique



1. Déterminer la relation d'isométrie qui lie les produits P<sub>1</sub> et P<sub>2</sub>. En déduire le type de sélectivité de la réaction étudiée.

isomérie : même formule brute

- isomérie de constitution : même formule brute, formule développée différente

- stéréoisomérie : même formule développée, géométrie différente

→ isomérie de constitution

isomérie de fonction, isomérie de position ou isomérie de chaîne ?

→ isomérie de position (régiométrie)

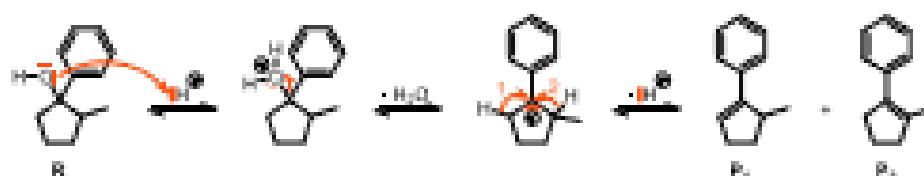
Réaction régiodéselective : réaction conduisant à la formation de plusieurs régiosomères dont l'un est majoritaire.

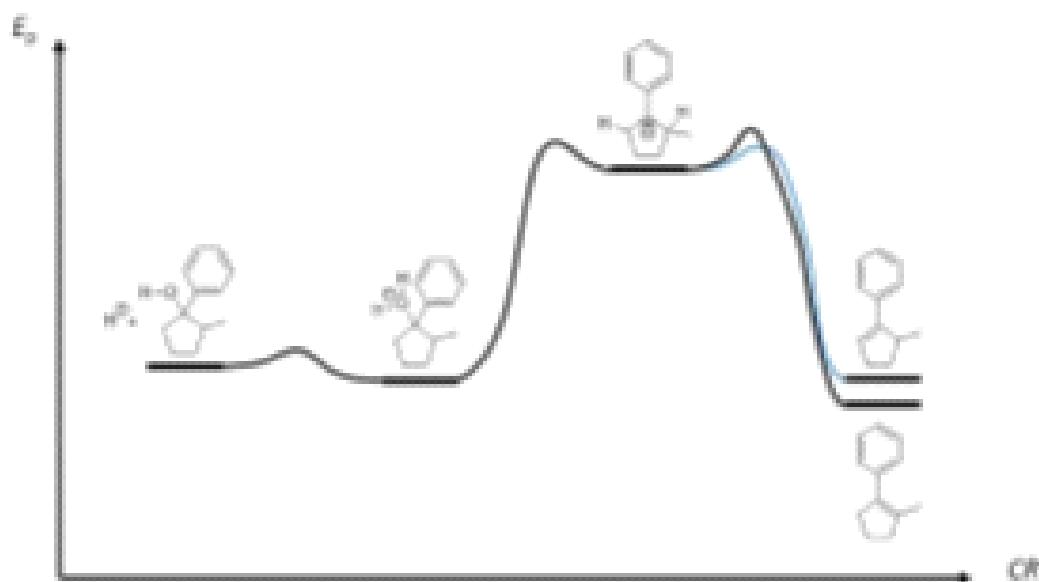
2. Parmi les produits P<sub>1</sub> et P<sub>2</sub>, identifier le produit thermodynamique et le produit cinétique.  
Justifier.

Produit qui se forme le plus vite = produit cinétique = P<sub>1</sub>

Produit le plus stable = produit thermodynamique = P<sub>2</sub>

3. Compte tenu des résultats expérimentaux, proposer un diagramme en énergie potentielle rendant compte la sélectivité de la réaction de déshydratation du composé R. Justifier le positionnement énergétique relatif des composés P<sub>1</sub> et P<sub>2</sub>.





4. Proposer en conséquence une explication qualitative à l'évolution temporelle des proportions relatives des produits  $P_1$  et  $P_2$ .

$P_1$  se forme majoritairement aux temps courts, les proportions changent avec le temps, l'équilibre n'est pas atteint. Diminuer la température et le temps de réaction pour augmenter la proportion de  $P_2$ .

$P_2$  se forme majoritairement aux temps longs, et les proportions changent peu entre 100 et 120 min, l'équilibre est atteint. Augmenter la température et le temps de réaction pour augmenter la proportion de  $P_1$ .

Les auteurs ont déterminé l'écart d'enthalpie libre standard entre les produits  $P_1$  et  $P_2$  par des méthodes de chimie computationnelle,  $\Delta G = 7,32 \text{ kJ/mol}^2$ .

5. En quoi ce résultat permet-il de valider le fait que la réaction soit sous contrôle thermodynamique aux temps longs ? Expliquer numériquement.

À  $t = 120 \text{ min}$ , pour un rapport  $2 : 51$ , on a  $K = 2/51 = 0,0392$

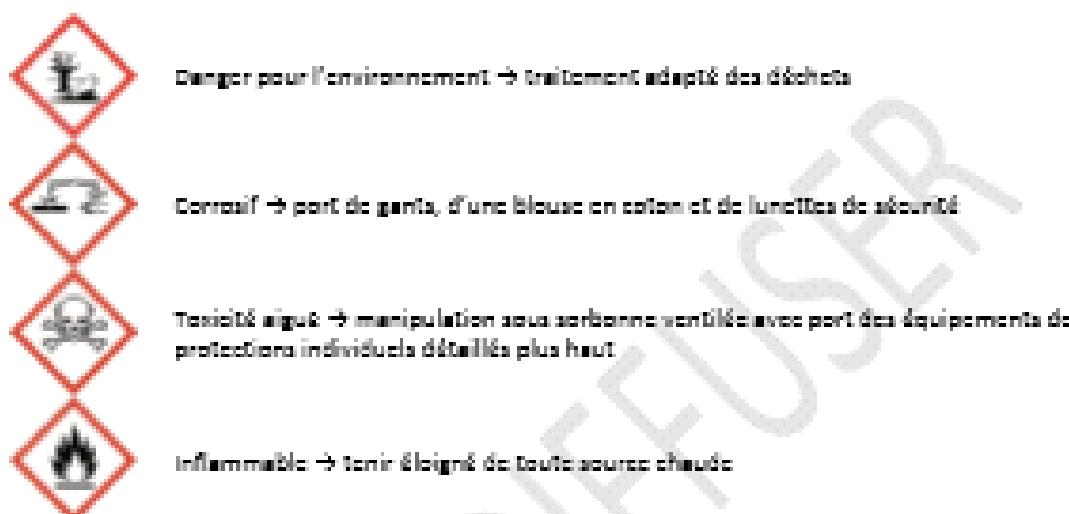
$$\Delta G = -RT \ln K \quad K = e^{-\Delta G / RT}$$

$$\Delta G = 7,314 \text{ kJ/mol}^2 \quad T = 110,55^\circ\text{C} = 110,55 + 273,15 = 383,73 \text{ K}$$

$$\Delta G : K = e^{-\Delta G / (RT)} = 0,0392, \text{ l'équilibre est donc bien atteint}$$

## 1.2. Sélectivité d'addition des organométalliques

1. Le flacon d'acrolinne présente des pictogrammes représentés dans le Brouillon. Source du renvoi introuvable... Préciser leur signification et spécifier les précautions nécessaires à prendre lors de la manipulation de l'acrolinne.



2. Montrer que le méthyllithium (1), le bromure de méthylmagnésium (2), et le diméthylcuprate de lithium (3), présentent un site carboné nucléophile. Justifier.

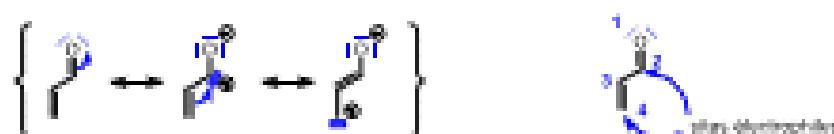
Carbone plus haut et plus à droite que les métalloïdes dans le tableau périodique

→ carbone plus électro-négatif  $\chi(C) = 2,55$      $\chi(U) = 0,98$      $\chi(Mg) = 1,31$      $\chi(Cu) = 1,9$



3. Montrer que l'acrolinne (5) est un substrat électrophile. Identifier, en justifiant, les deux sites électrophiles mis en jeu.

Analyses de la réactivité de l'acrolinne à l'aide des formes mésomériques :



→ mise en évidence de deux sites déficitaires en électrons, donc réactivité électrophile via-à-via des deux sites, selon le site réactif en parie d'addition 1,2 ou d'addition 1,4.

4. À partir des données numériques, interpréter la sélectivité de l'addition des organométalliques 1 à 3 sur le substrat 5. Justifier la démarche en identifiant notamment la nature du (ou des) contrôle(s) cinétique(s) mis en jeu.

#### Cadre de l'étude : réaction aux contrôles réglementaires

È un momento buono l'arrivo dei sardi.

**Contributions sténiques comparables dans les trois cas (publicat identique et transfert d'un groupe multiplié à partir de 1, 2 et 3 qui sont le plus souvent encombrants)**

[See how the Competition](#) [One point the way](#) [Electrification of railroads](#)



Analyse des réactifs	du point de vue de la charge	du point de vue orbitaire (Fukui)
$\delta_{\alpha,1} = 0,455 \text{ e}$		$\Delta E_{\text{orbitale}} = 7,85 \text{ eV}$
$\delta_{\alpha,2} = -0,007 \text{ e}$		$\Delta E_{\text{orbitale}} = 7,45 \text{ eV}$
$\delta_{\beta,1} = 0,027 \text{ e}$		$\Delta E_{\text{orbitale}} = 2,23 \text{ eV}$

Fig. 3 : contrôles systématiques d'incarcérations à destination en 1-3 mois d'entretien de l'absentéisme

Op 3 : Cet opérateur souhaite accéder à deux fois sa 14e instance l'abonnement de 8 mois au service.

Cas 2 : Contrôle cinétique partiel → réactivité en 1,2 et 1,4 justifiant l'obtention de A et de B, avec B prédominance marquée.

5. Proposer un mécanisme réactionnel rendant compte de la formation de Malcoff A à partir de l'acrylonitrile (5) et du méthyllithium (1), sachant que l'intermédiaire réactionnel formé est traité en milieu acide.



6. Expliquer la faible sélectivité des organomagnétisols tels que 2 via-à-via de Macroléfine (S). Ensuite l'effet métathèse de départ d'un bœuf de composés organométalliques.

Faible sélectivité des organomagnétismes du fait d'une nucléophilicité multiple sous contrôle électrostatique et orbitalaire → nécessité d'avoir recours à des organométalliques à réactivité univoque pour améliorer la sélectivité.

## 2. Réactivités des dérivés halogénés et des alcools

### 2.1. Autour des substitutions nucléophiles

1. Préciser la relation d'isométrie que lie les molécules A et B.



→ isométrie de position (négoisométrie)

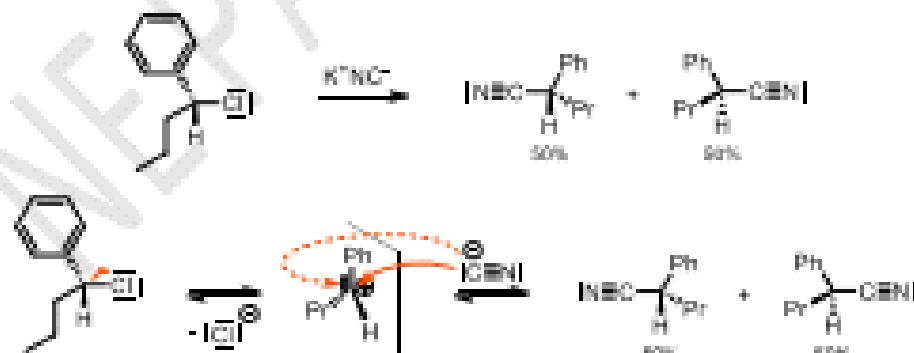
2. Déterminer le marqueur du centre stéréogène de A. Justifier la réponse.



3. Donner le bilan de la transformation de A et en rendre compte par un mécanisme réactionnel.

Comment peut-on justifier le mécanisme en question ?

Configuration (*R*) → racémisation, donc passage par un carbocation, mécanisme S<sub>N</sub>1.



4. Déterminer la nature du mécanisme de la transformation de B. Justifier la réponse.

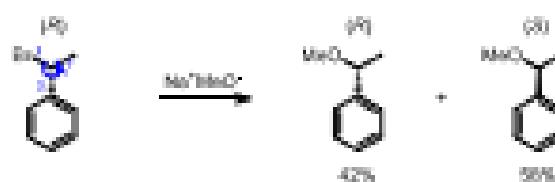
Vitesse de réaction proportionnelle à la concentration en ion cyanure  $\text{NC}_{(\text{aq})}$  (le nucléophile).

Pour S<sub>N</sub>2 :  $v = k [\text{Nu}^-] \cdot [\text{R-X}]$

Pour S<sub>N</sub>1 :  $v = k [\text{R-X}]$

→ S<sub>N</sub>2

**5. Représenter la structure des produits. Quelle relation de stéréoisométrie lie les deux produits ?**



Les deux produits sont des énantiomères.

- 6. Au regard de la transformation de A et de B, comment peut-on expliquer l'obtention majoritaire d'un des deux produits stéréoisomères ?**

$S_N1$  et  $S_N2$  = deux mécanismes réactionnels limités

Réalité expérimentale : mélange des deux mécanismes dans des proportions variables

Produit majoritaire (5) issu partiellement d'un mécanisme  $S_N2$  (inversion de configuration)

- 7. Déterminer les proportions relatives des mécanismes  $S_N1$  et  $S_N2$  qui permettent d'aboutir aux produits dans les proportions observées. Conclure quant au terme mécanisme limité pour caractériser les substitutions nucléophiles  $S_N1$  et  $S_N2$ .**

$S_N1 \rightarrow$  mêmes proportions de (1) et de (3) soit  $42 + 42 = 54\%$

$S_N2 \rightarrow$  uniquement (5) soit  $55 - 42 = 13\%$

Mécanisme peut être décrit comme étant une contribution pondérée des deux mécanismes limités

$S_N1$  et  $S_N2$  où  $r = k_1 [R-X] + k_2 [NaI]/[R-X]$

$\rightarrow$  compétition entre  $S_N1$  et  $S_N2$

## 2.2. Une élimination particulière

- 1. Expliquer pourquoi il faut agiter vigoureusement le mélange réactionnel lors de cette étape.**

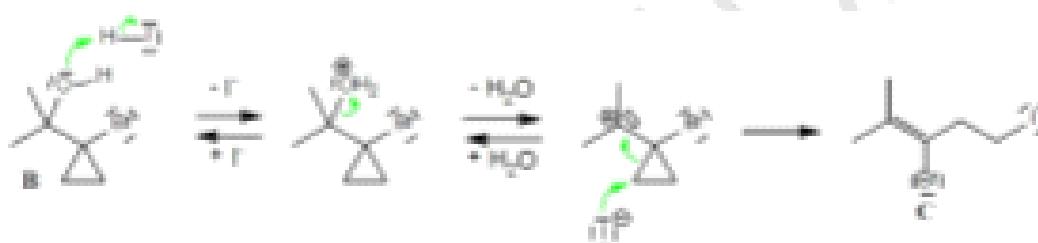
Le mélange réactionnel est hétérogène car on a deux liquides peu miscibles : l'alcool tertiaire B et l'acide iodhydrique à 47%. La réaction entre B et les catécoxy présentes dans l'acide iodhydrique ( $\text{NaIO}_4^-$  et  $\text{I}^-$ ) ne peut donc se faire qu'à l'interface entre les deux phases liquides. On agite vigoureusement le mélange réactionnel, pour augmenter la surface de contact entre ces deux phases liquides.

- 2. Indiquer le rôle du lavage de la phase organique avec la solution aqueuse sulfurée en hydrogénocarbonate de potassium, qui est une base. Écrire l'équation de la réaction qui se produit dans cette étape. Proposer une précaution expérimentale à prendre pour réaliser cette étape.**

Le lavage de la phase organique avec la solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de potassium permet d'éliminer les traces d'acide en phase organique. L'équation de la réaction qui se produit s'écrit :  $\text{HCO}_3^-_{(\text{aq})} + \text{A}^+_{(\text{aq})} \rightarrow \text{CO}_2_{(\text{g})} + \text{A}^+_{(\text{aq})}$

Il y a donc un dégagement de  $\text{CO}_2_{(\text{g})}$  lors de cette étape. Expérimentalement, on peut réaliser cette étape dans un érlenmeyer avant de transférer dans l'ampoule à décantoir. On n'utilise pas une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium car on risque de faire une substitution nucléophile de l'atome d'iode par  $\text{OH}^-$  beaucoup plus nucléophile que  $\text{HCO}_3^-$ . De plus, il est très difficile d'obtenir un pH proche de la neutralité en ajoutant une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium alors qu'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de potassium est un pseudo-tampon à la dilution, dont le pH vaut environ  $\frac{1}{2}(\text{p}K_{\text{a}1} + \text{p}K_{\text{a}2}) = 5,5$ .

**3. Proposer un mécanisme pour expliquer le passage du composé B au composé C.**



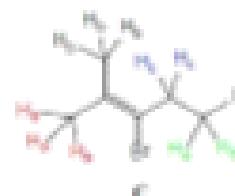
**4. Rappeler la définition du déplacement chimique  $\delta$  en RMN du proton. Donner la signification de "ppm". Préciser l'intérêt d'utiliser  $\delta$  en RMN  $^1\text{H}$ .**

Le déplacement chimique d'un groupe de protons H, est  $\delta_i = \frac{\nu_i - \nu_{\text{ref}}}{\nu_0} \times 10^6$  / ppm où :

- $\nu_i$  est la fréquence de résonance des protons H, étudiés
- $\nu_{\text{ref}}$  est la fréquence de résonance de protons de référence qui sont, par convention, les protons du TMS (= TétraméthylSilane)  $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$
- $\nu_0$  est la fréquence de travail de l'appareil de RMN utilisé (ici 360 MHz), la fréquence de travail  $\nu_0$ , étant proportionnelle à l'intensité du champ magnétique  $|\mathbf{B}_0|$  existant dans l'appareil de RMN utilisé

« ppm » signifie « partie par million » ; 1 ppm correspond à un rapport égal à  $10^{-6}$ . L'utilisation du déplacement chimique  $\delta$  en RMN du proton permet d'avoir, en abscisse d'un spectre, une grandeur indépendante de l'appareil de RMN utilisé et variant typiquement entre -2 et 12.

**5. Analyser le spectre et attribuer les différents signaux propres au composé C.**



Déplacement chimique $\delta$ (ppm)	Intégration	Multiplicité	Couplage (Hz)	Protons
3.32	2	1	$J_{\text{Hd}} = 7.2$	2H <sub>a</sub>
3.09	2	1	$J_{\text{Hd}} = 7.2$	2H <sub>b</sub>
1.87	3	3	-	3H <sub>c</sub>
1.80	3	3	-	3H <sub>d</sub>

Les protons H<sub>a</sub> sont plus proches de l'atome électro-négatif I que les protons H<sub>b</sub> ne le sont de l'atome électro-négatif Br d'où  $\delta(\text{H}_a) > \delta(\text{H}_b)$ . Même chose pour les protons H<sub>c</sub>, plus proches de l'atome électro-négatif Br que les protons H<sub>d</sub>, d'où  $\delta(\text{H}_c) > \delta(\text{H}_d)$ .

### 2.3. Éléments de la synthèse du (+)-poitediol

- 1. Proposer une structure pour le composé [2] ainsi qu'un mécanisme réactionnel expliquant sa formation.**

Formation d'un ester sulfonique :

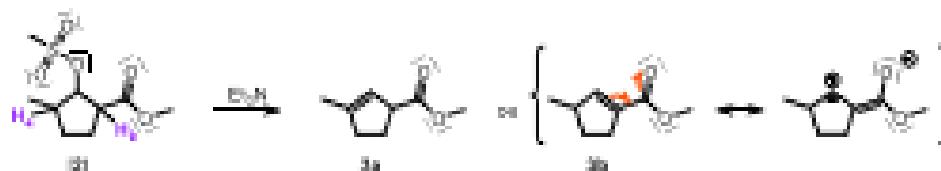


- 2. En s'appuyant sur les données spectroscopiques ainsi que sur les réactivités de la triéthylamine et du groupement méthyle, proposer une structure pour le produit 3. Justifier la régiosélectivité de l'étape [2] → 3.**

$\sigma = 1655 \text{ cm}^{-1}$  donc bande d'elongation de la liaison C=O

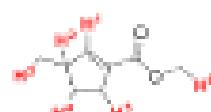
$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2$  donc porteur de l'élément soufre, donc du méthyle

→ élimination du méthyle pour former une liaison C=C par action de la triéthylamine en tant que base peu nucléophile (car encombrée).



Mécanisme en faveur de **9b** qui correspond à l'alcène le plus stable en accord avec la règle de Zaitsev du fait de la stabilisation par conjugaison de l'ester.

3. Attribuer les signaux de résonance magnétique nucléaire. Justifier les multiplicités des signaux.



$\delta$ (ppm)	Multiplicité	Intégration	H	Justification
3,37	doublet	2		Intégration, couplage $\delta^2$
3,30	doublet de triplet	2		coupages avec $\delta^1$ (doublet) et $\delta^4$ (triplet)
3,23	triplet	2		coupages avec $\delta^4$
3,20	multiplet	2		coupages $\delta^1$ , $\delta^2$ , $\delta^4$ + multiplet
3,00	singulet	2		$\delta$ , intégration, pas de coupage
0,97	doublet	2		à déterminer

4. À l'aide du tableau, proposer une base pour l'étape 4  $\rightarrow$  5 ainsi qu'un mécanisme expliquant la formation de 5. Quelle est la nature de l'étape en question ?

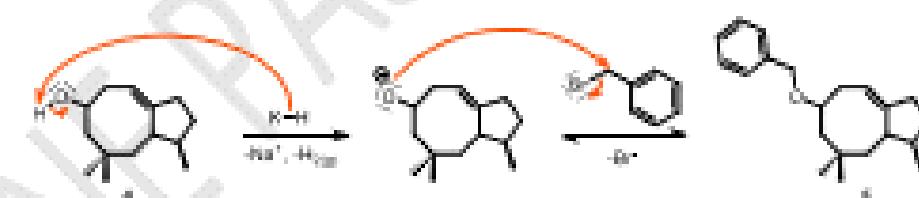
Synthèse des éther-acrydes par la méthode de Williamson

1 : activation nucléophile de l'alcôol par déprotonation  $\rightarrow$  alcôolate

2 : substitution nucléophile sur dérivé halogéné

Nécessité d'avoir une base avec un  $pK_b$  supérieur à 15-16 ( $\text{NaOH}/\text{NaO}^-$ ) : par exemple  $\text{KH}$  car  $pK_b(\text{H}_2/\text{KH}) = 15$

$\Rightarrow \text{KH}$



Étape 4  $\rightarrow$  5 mise en place du groupement benzoyle = réaction de protection

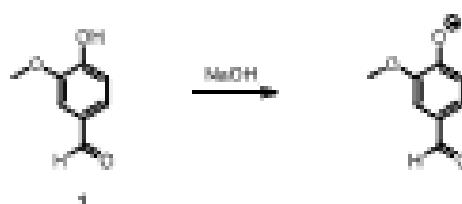
5. Identifier la nature de l'étape 6  $\rightarrow$  7. Proposer un réactif pour passer de 6 à 7.

Étape 6  $\rightarrow$  7 retrait du groupement benzoyle = réaction de déprotection

Déprotection d'un éther benzoylique par  $\text{H}_2/\text{Pd}_{\text{catalyseur}}$  (catalyseur) HOMS PROGRAMME

## 2.4. Synthèse du motif arylidihydrofurane

1. Donner la structure de l'intermédiaire réactionnel issu de l'action de l'hydroxyde de sodium sur le composé 1. Quel est l'intérêt de cette étape ?



$pK_a$  (phénol/phénolate) = 10,  $pK_a$  ( $H_2O/HO^-$ ) = 14  $\rightarrow$  réaction acido-basique favorisée thermodynamiquement

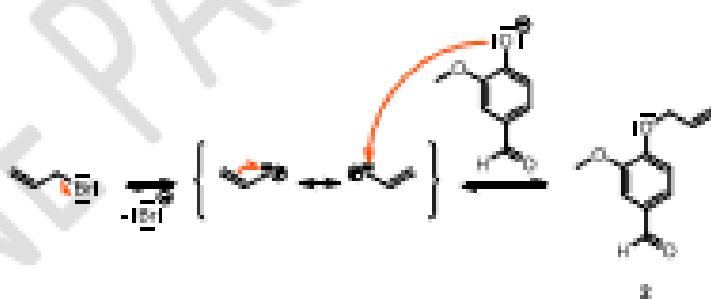
Phénol  $\rightarrow$  phénolate, activation de la nucléophilie du phénol après déprotonation

2. Donner la structure du composé 2. Proposier un mécanisme réactionnel expliquant sa formation.  
De quelle réaction s'agit-il ?

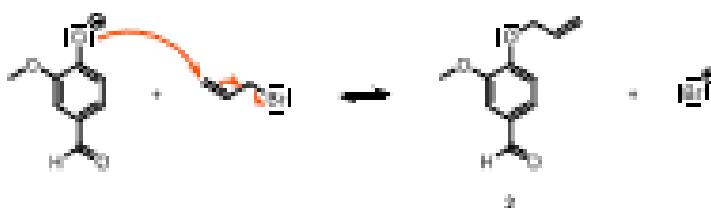
Possibilité 1 : mécanisme 3<sub>2</sub>-2 car électrophile peu encombré



Possibilité 2 : mécanisme 3<sub>2</sub>1 car stabilisation par métamétrie du carbocation intermédiaire

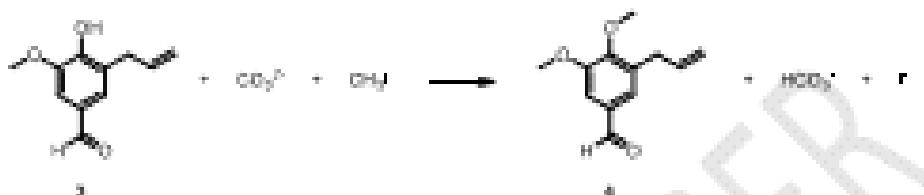


Possibilité 3 : 3<sub>2</sub>2' car électrophile = système allylique. HOMO PROGRAMMATIC



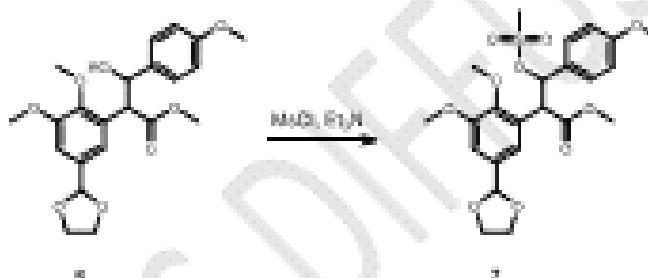
3. Sachant que  $\text{CO}_3^{2-}$  est une base faible du couple acide-basique  $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_3^{2-}$ , donner la structure du composé 4. Proposer une équation-bilan rendant compte de la transformation 3  $\rightarrow$  4.

$\text{CO}_3^{2-}$  = base susceptible de déprotoner la fonction phénol sous forme de phénolate car  $pK_a$  (phénol/phénolate) = 10,  $pK_a(\text{HCO}_3^-/\text{CO}_3^{2-}) = 10,3 \rightarrow$  activation nucléophile suivie d'une substitution nucléophile sur l'iodométhane



4. Donner la structure du composé 7 en précisant le rôle de la triéthylamine.

Formation d'un ester sulfonique (mésylation) pour assurer le caractère nucléofuge du groupe partant



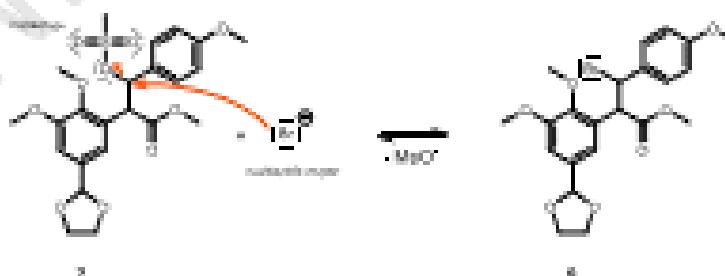
Et3N = base pour la formation de l'ester sulfonique, évite la libération de  $\text{HCl}_2$



5. Donner la structure du composé 8. Proposer un mécanisme réactionnel expliquant sa formation.

Quel est l'intérêt de l'étape 6  $\rightarrow$  8 ?

Substitution nucléophile bimoléculaire S<sub>N</sub>2



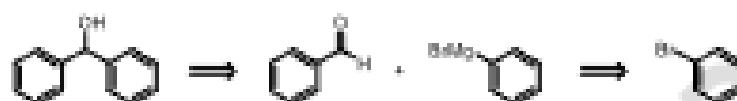
Étape 6  $\rightarrow$  8, activation de l'électrophile de l'alcool par mésylation

Transformation d'un alcool en halogène avec inversion de configuration (inversion de Walden)

### 3. Réactivités des organomagnésiens mixtes

#### 3.1. Élaboration de colorants organiques

1. Par une analyse rétrosynthétique, déterminer les réactifs à mettre en jeu pour réaliser la synthèse du diphenylméthanol.



2. Écrire les équations symbolisant les réactions des différentes étapes de la synthèse.



3. En calculant un rendement de 80 % pour l'ensemble de la synthèse, purification comprise, déterminer les quantités de matière de tous les réactifs à introduire.

On souhaite obtenir  $m = 10 \text{ g}$  de diphenylméthanol, ce qui correspond à une quantité de matière :

$$n_1 = m/M = 10/184 = 0,0545 \text{ mol} = 34,5 \text{ mmol}$$

Toutes les étapes ont une stoichiométrie 1:1, donc pour une quantité  $n$  de bromobenzène introduite au départ, la quantité maximale théorique de diphenylméthanol est  $n$ .

Or le rendement global de la synthèse est :  $\rho = n_1/n_0 = 0,80$ .

On en déduit la quantité de bromobenzène à apporter :  $n_0 = n_1/\rho = 34,5/0,80 = 55,6 \text{ mmol}$

Dans l'étape 1, afin de s'assurer que le magnésium en copeaux ne soit pas limitant, on en ajoute un petit excès, typiquement d'environ 5%. Il faut donc en ajouter environ 55 mmol.

Dans l'étape 2, on ajoute en principe 55,6 mmol de benzaldéhyde, car l'étape 1 n'ayant pas 100% de rendement, on calcule sur qu'il ne sera pas limitant. Le mieux serait de doser le magnésium formé dans l'étape 1 afin d'ajuster la quantité de benzaldéhyde à apporter.

Dans l'étape 3, l'acide est apporté en très large excès.

4. Proposer un protocole détaillé complet pour la synthèse, jusqu'à obtention du produit brut.

Aucun schéma de montage n'est demandé mais on décrit sommairement dans le protocole le montage à réaliser. On précisera les précautions opératoires à respecter.

Étape 1 : On construit un montage à reflux surmonté d'une gaine à  $\text{CaCl}_2$  anhydre et muni d'une ampoule de coulis isolée. On introduit le bromobenzène, dissous dans l'éther anhydre, dans l'ampoule. On pile les copeaux de magnésium dans un mortier, puis on les introduit dans le ballon.

On les recouvre immédiatement d'un peu de solution et on attend le démarrage de la réaction (on chauffe un peu si besoin). Quand la réaction a démarré, on ajoute la solution de l'ampoule de coulée goutte à goutte, afin de maintenir une ébullition douce et régulière.

Étape 2 : On introduit le bromobenzène, dissous dans l'éther anhydre, dans l'ampoule et on reprend le goutte à goutte.

Étape 3 : On prépare un mélange eau/glace/acid chlorhydrique dans un bêcher, que l'on place dans un cristallisoir eau/glace. On y versé doucement le milieu réactionnel, en agitant longuement, jusqu'à obtention de deux phases limpides.

Traitements : On sépare les phases en ampoule à décanter ; on extrait la phase aqueuse avec de l'éther et on réunit les phases organiques. On réalise un lavage basique de la phase organique avec une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub>, puis avec de l'eau distillée. On récupère cette phase dans un séparateur et on la séche sur un agent hygroscopique. On filtre sur papier, puis on évapore l'éther dans un évaporateur rotatif.

5. À l'aide de la synthèse, avec quel appareil peut-on vérifier la pureté du produit obtenu ? En donner brièvement le mode d'emploi, permettant d'obtenir une mesure précise.

Pour vérifier rapidement la pureté d'un solide, on mesure son point de fusion avec un banc Kofler et on compare la valeur obtenue à celle de la littérature. Un écart inférieur à 2° est signe, généralement, d'une pureté suffisante.

Pour mesurer un point de fusion sur un banc Kofler, il faut au préalable étalonner le banc avec une substance étalon de température de fusion la plus proche possible de celle du dichlorométhane. On place quelques grains de cette substance sur le banc, dans la zone froide, puis on les a poussées progressivement vers la zone chaude, jusqu'à fusion. On repère le point de fusion avec l'index et on ajuste le repère à la température de fusion connue de l'étalon. On nettoie alors le banc, et on procède de même avec quelques grains du produit obtenu pour repérer son point de fusion avec l'index.

6. Dans le cas où la pureté n'est pas suffisante, il faut réaliser une recristallisation dans l'eau. Donner le protocole de cette technique, jusqu'à l'obtention du solide pur.

Pour procéder à une recristallisation dans l'eau :

- on construit un montage à reflux
- on introduit le produit à recristalliser et on le surmonte d'un peu d'eau
- on porte à ébullition : si la solution obtenue n'est pas limpide, on ajoute un peu d'eau (ampoule d'addition)
- quand la solution est limpide, on retire le chauffage et on laisse refroidir lentement

- si la recristallisation ne s'amorce pas (oversaturation), on frotte les parois avec une tige de verre
- lorsque le milieu a refroidi et que la cristallisation s'est produite, on place le ballon ou l'orlonmeyer dans un bain eau-glace pour parachever la cristallisation
- on récupère le solide recristallisé par filtration sur Büchner. On casse le vissé et on lave le solide dans le Büchner avec un peu d'eau froide. On remet le vissé et on casse le solide avec un Dapon

### 3.2. Synthèse de l'adrénaline

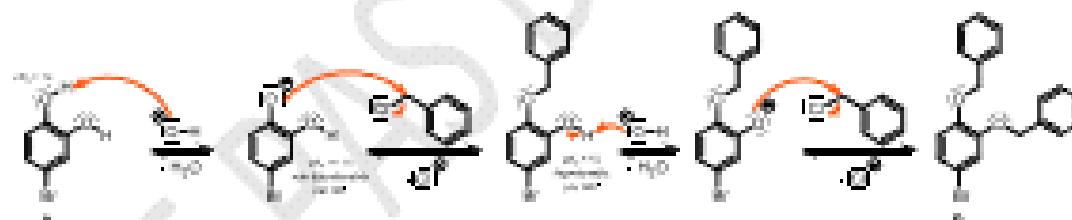
1. Donner la structure de l'intermédiaire réactionnel issu de l'action des ions hydroxyde de sodium sur le composé A. Quel est l'intérêt de cette étape ?

Activation nucléophile de la fonction phénol sous forme de phénolate.



Une seule déprotonation s'a lieu à la fois. Après déprotonation du premier site, le  $pK_a$  du second couple phénol/phénolate est très élevé.

2. Donner la structure du composé B. Proposer un mécanisme réactionnel expliquant la formation de B à partir de A.

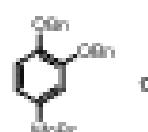


3. Pouvoit-on opérer de même sur le cyclohexanol ? Justifier.

Contrairement au composé A de type phénol, le cyclohexanol est un alcool dont le couple acide-basique alcool/alcoolate présente un  $pK_a = 16-18 > pK_a (\text{H}_2\text{O}/\text{HCl})$ .

→ activation nucléophile par déprotonation par  $\text{HO}^-$  inconcevable car thermodynamiquement non-favorisée.

4. Donner la structure du composé C. Préciser succinctement les conditions opératoires mises en œuvre pour synthétiser le composé C.



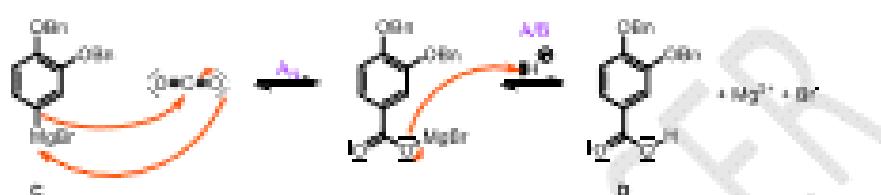
Conditions opératoires de synthèse de l'organomagnésien :

- solvant anhydre et atmosphère sèche (parce à  $\text{CaCl}_2$ , pour éviter les réactions d'hydrolyse)

- ajout goutte-à-goutte du dérivé halogéné pour limiter le couplage de Wurtz

- solvant éthylique pour stabiliser l'organomagnésien par formation d'un adduit de Lewis

- Donner la structure du composé D. Proposer un mécanisme réactionnel expliquant la formation de D à partir de C.



- Aurait-on pu envisager une synthèse analogue en omettant l'étape A  $\rightarrow$  B ? Justifier.

A  $\rightarrow$  B = protection des phénols, retrait des protons labiles incompatibles avec la synthèse d'un organomagnésien (risque d'hydrolyse)

### 3.3. Synthèse de l'amphidinolide T1

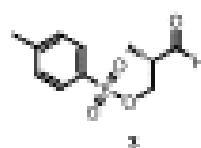
- Donner la structure du composé 2. Proposer un mécanisme pour expliquer sa formation en précisant le rôle de la triéthylamine.



TBAB = base pour la formation de l'ester au boronique, évite la libération de  $\text{HCl}_2$



- Donner la structure du composé 3 à partir des informations spectroscopiques.



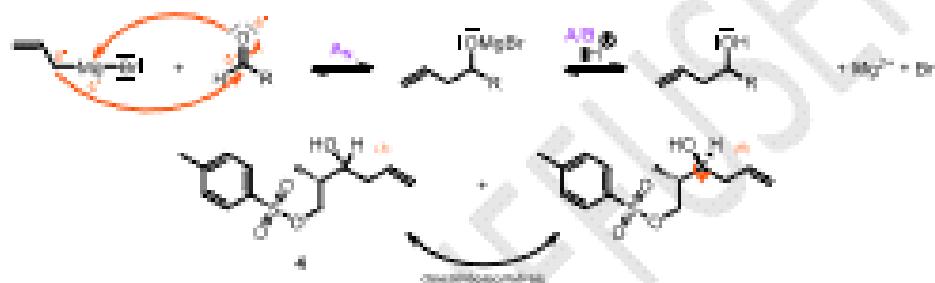
- La transformation de 3 en 4 met en jeu le bromure d'allylmagnésium. Expliquer comment synthétiser un tel composé et les précautions opératoires associées.

Synthèse magnésienne : bromure d'allyle + magnésium en copeaux

Conditions opératoires de synthèse de l'organomagnétion :

- solvant anhydre et atmosphère sèche (parce à  $\text{CaCl}_2$ , pour éviter les réactions d'hydrolyse)
  - ajout goutte-à-goutte du dérivé halogéné pour limiter le couplage de Wurtz
  - solvant éthyéné pour stabiliser l'organomagnétion par formation d'un adduit de Lewis
4. Donner la structure du composé 4, dont le centre stérobogène nouvellement créé est de descriptor stérobochimique (5). Préciser le mécanisme de la formation de 4. Est-ce le seul produit obtenu dans cette transformation ? Si non, préciser la structure du (ou des) produit(s) également formé(s).

Mécanisme d'addition nucléophile.



5. Quel produit aurait-on obtenu à la place du composé 4 si l'ester 2 n'avait pas été réduit en 3 avant l'action de l'organomagnétion ?



6. Représenter la structure de Lewia de l'ion cyanure  $\text{NC}^-$ .



7. Donner la structure de 5. Quel mécanisme est à priori mis en jeu lors de la transformation de 4 en 5 ? Préciser le rôle de la tosylation lors de la transformation de 1 en 2.



Mécanisme 3<sub>n</sub>2 car électrophile peu encombré.

Activation de l'électrophilicité de l'alcool par tosylation.

## 4. Réactivités des dérivés éthyléniques et apparentés

### 4.1. Compétition entre réactions de Diels-Alder

$\Delta E \text{ HO(éthène)}/\text{5v(bute-1,3-diène)} = 11,04 \text{ eV}$

$\Delta E \text{ HO(bute-1,3-diène)}/\text{5v(éthène)} = 10,80 \text{ eV}$

$\Delta E \text{ HO(éthène)}/\text{5v(éthène)} = 11,98 \text{ eV}$

$\Delta E \text{ HO(bute-1,3-diène)}/\text{5v(bute-1,3-diène)} = 9,28 \text{ eV}$

Contrôle orbitalaire frontalier : restreindre l'étude aux interactions entre orbitales frontières de plus faible coût énergétique.

Interaction prépondérante à considérer,  $\text{HO(bute-1,3-diène)}/\text{5v(bute-1,3-diène)}$

Interaction préférentielle entre les plus gros lobes orbitariaux (interaction en phase) :



### 4.2. Synthèse du trans-pinocarvéol

- Quelle est la transformation mise en jeu ? En déduire la structure de B sans en préciser la stéréochimie. Écrire l'équation-bilan de la réaction.

Transformation mise en jeu : époxydation



- La réaction est-elle stéréosélective ? Si oui, proposer en justifiant le stéréoisomère majoritaire.

Réaction stéréosélective sur substrat A chiral. Face avant encombrée  $\rightarrow$  époxydation privilégiée sur la face arrière.



Stéréoisomère majoritaire :

- Justifier l'introduction d'hydrogénocarbonate de sodium dans le mélange réactionnel.

Maintenir le pH à des valeurs ni trop basses (acide), ni trop hautes (basiques), pour éviter tout risque d'ouverture de l'époxyde.

4. Quel est le rôle du sulfite de sodium  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  dans le mode opératoire ? Donnée : couple d'oxydo-réduction  $\text{SO}_3^{2-}/\text{SO}_4^{2-}$ .

$\text{SO}_3^{2-}$  ions réducteurs  $\rightarrow$  réduction de  $m\text{-CPBA}$  (oxydant) en acide mélè-chlorobenzoïque.

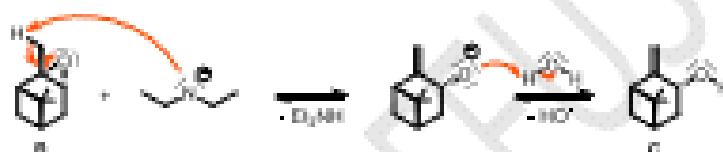
5. Expliquer le rôle du lavage de la phase organique avec une solution aqueuse de carbonate de potassium.

Déprotection de l'acide mélè-chlorobenzoïque et passage en milieu aqueux sous la forme carboxylate  $\rightarrow$  élimination de l'acide mélè-chlorobenzoïque de la phase organique.

6. Quelle est la réactivité du diéthylamidure de lithium  $\text{LiEt}_2\text{N}$  ?

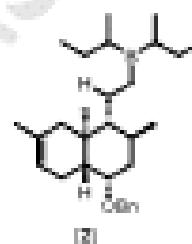
Base très forte mais peu nucléophile car encadrée.

7. Proposer un mécanisme pour la transformation B  $\rightarrow$  C. Justifier la sélectivité observée.



#### 4.3. Synthèse du (+/-)-kempène-2

1. Le bis(1,1-diméthylpropyl)borane présente une réactivité analogue au borane  $\text{BH}_3$ . Identifier la structure du complexe [2] et rendre compte de sa formation à l'aide d'un mécanisme réactionnel. Pourquoi ne pas avoir utilisé le borane  $\text{BH}_3$  ?



Mécanisme concerté = toutes les liaisons se ferment dans le même acte élémentaire, sans formation d'un intermédiaire réactionnel.



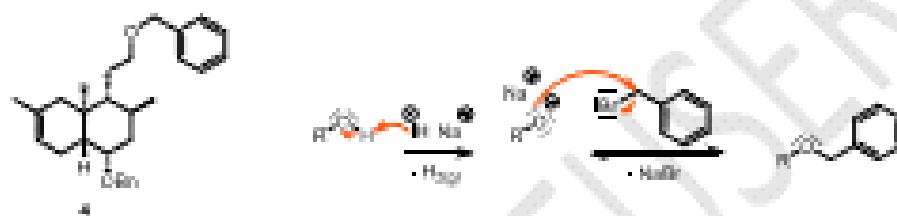
Réactivité : le bore se fixe du côté le moins encombré (contrôle stérique stérique).

Il y a un atome mono-substitué et atome tri-substitué sur le substrat  $\rightarrow$  utilisation bis(1,1-diméthylpropyl)borane qui est plus encombré que le borane afin d'augmenter la sélectivité.

3. Représenter la structure du composé 3.



3. Représenter la structure du composé 4. Préciser le mécanisme réactionnel expliquant sa formation.



4. Représenter la structure du composé 5. Ainsi-on pu obtenir le composé 5 en procédant à une réaction d'hydratation en milieu acide sulfurique mordé à chaud ? Justifier.



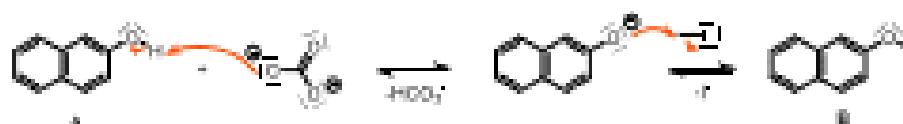
Hydratation en milieu acide sulfurique mordé à chaud, on aurait obtenu majoritairement l'autre isomère.

Hydratation des dérivés éthyéniques : l'oléol est le plus substitué est obtenu majoritairement, la réaction d'hydratation est régiodéductive et suit la règle de Markovnikov

#### 4.4. Synthèse de l'oestrone

1. Représenter la structure du composé 6. Préciser le mécanisme réactionnel expliquant la formation de ce composé. Donnée :  $pK_a(\text{HOAc}/\text{CO}_2^-) = 10,5$ .

$pK_a(\text{phénol}/\text{phénolate}) = 10 \rightarrow$  activation nucléophile : synthèse des éther-anhydres par la méthode de Williamson.



2. Préciser la nature de la réaction mise en jeu lors de la transformation de B en C. En rendre compte à l'aide d'une équation bilan.

Transformation mise en jeu : réduction



3. Identifier la structure du composé E et rendre compte de sa formation à partir de D à travers un mécanisme réactionnel.



4. Représenter la structure du composé F en précisant le mécanisme réactionnel à l'origine de sa formation. Comment peut-on expliquer le recours à des conditions acidiques douces pour la transformation de E en F ?



Si conditions réactionnelles plus dures, risque de réaromatiser le cycle de droite.

5. Expliquer le rôle de l'étape A → B à l'aune de la séquence réactionnelle étudiée.

A → B = méthylation du phénol, retire des protons labiles incompatible avec la présence d'un organomagnésium (risque d'hydrolyse)

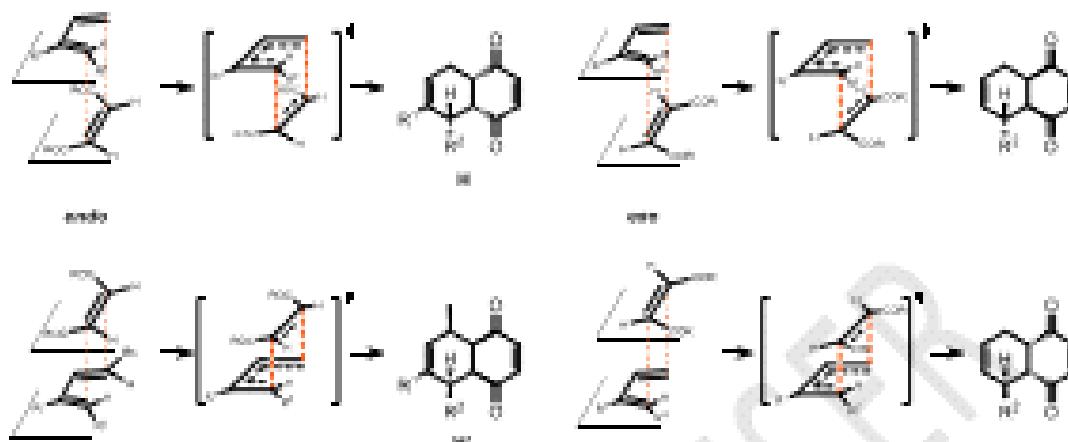
6. Préciser le nom de la réaction mise en jeu dans la transformation de F et G ou H et H'.

Réaction de Diels-Alder = cycloaddition [4+2] activée par voie thermique

7. Pour pouvoir réagir avec G, F doit présenter une conformation adéquate. Représenter la conformation de F nécessaire et la nommer.



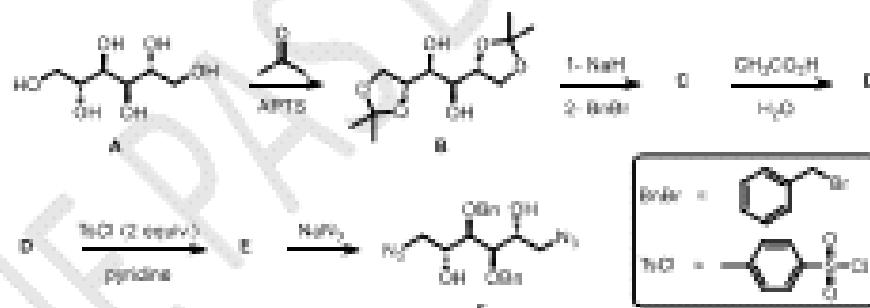
**5. Justifier l'obtention majoritaire des aténocisomères H et H' à partir d'un modèle d'approche.**



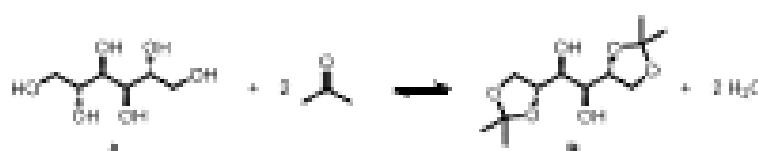
Régle de l'endo : lorsque le diène et le diénophile sont substitués, les produits issus de l'approche endo (2 énantiomères) sont majoritaires du fait de l'existence d'interactions secondaires stabilisantes.

## 5. Réactivités de composés carbonylés

### 5.1. Synthèse des azasucres

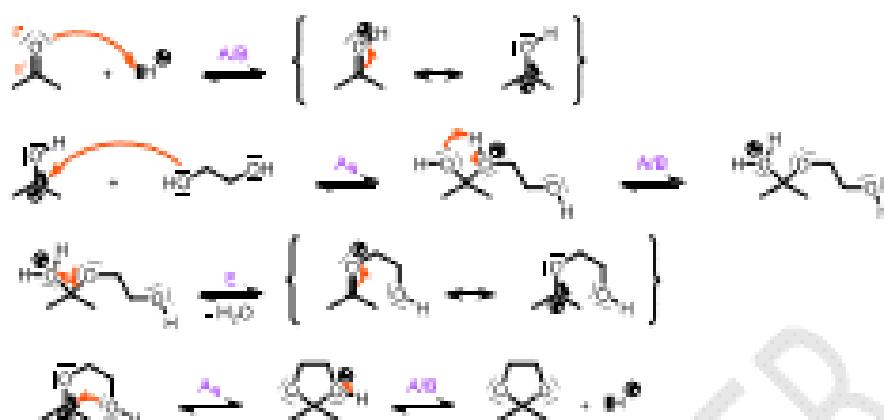


1. Proposer une équation-bilan rendant compte de la transformation A → B. Proposer une explication à la chimioselectivité de la transformation.



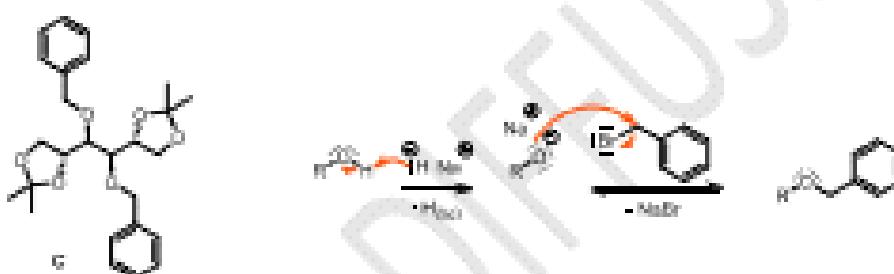
Alcool primaire moins encombré, facilite l'étape d'addition nucléophile sur le cétone activée.

2. Donner le mécanisme réactionnel mis en jeu lors de la transformation de A en B. Préciser le rôle de l'acide para-toluenesulfonique (APTS).



APTS = catalyseur, activation électrophile de la cétone

3. Donner la structure du composé C. Proposer un mécanisme réactionnel expliquant sa formation.



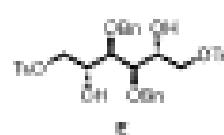
4. D'abord pour formule brute C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>. Identifier le composé D. En déduire le rôle des étapes A→B et C→D.



A→B = protection de l'alcool 1,3 sous la forme d'un cétal

C→D = déprotection du cétal en alcool 1,3

5. Donner la structure du composé E en justifiant la chimioselectivité de la réaction. On pourra raisonner à partir de la structure du composé F.



Alcool primaire moins encombré, facilite l'étape d'addition nucléophile sur le chlore de tosyle.

6. Proposer une représentation de Lewis de l'anion azoture N<sub>3</sub><sup>-</sup>, sachant l'espèce n'est pas cyclique.  
Conclure quant à sa réactivité et la nature de la transformation E→F.

# INÉCT

$\text{S} \rightarrow \text{P}$  = substitution nucléophile de l'anion acetate sur l'ester sulfonique (activation électrophile de l'alcool, neutralisation du caractère nucléofuge)

## 5.2. Synthèse de l'ousbaïne

1. Donner la structure du composé 2 issu de la réaction entre le composé 1 et le chlorure de tosyle en présence de pyridine. Quel est le rôle de pyridine ?



Pyridine = base pour la formation de l'ester sulfonique, évite la libération de  $\text{HCl}_g$

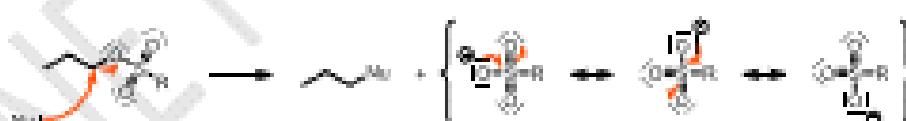


2. Donner la structure du composé 3. Proposer un mécanisme réactionnel expliquant sa formation. Quel est l'intérêt de l'étape 1  $\rightarrow$  2 ?



Substitution nucléophile de l'anion acetate sur l'ester sulfonique

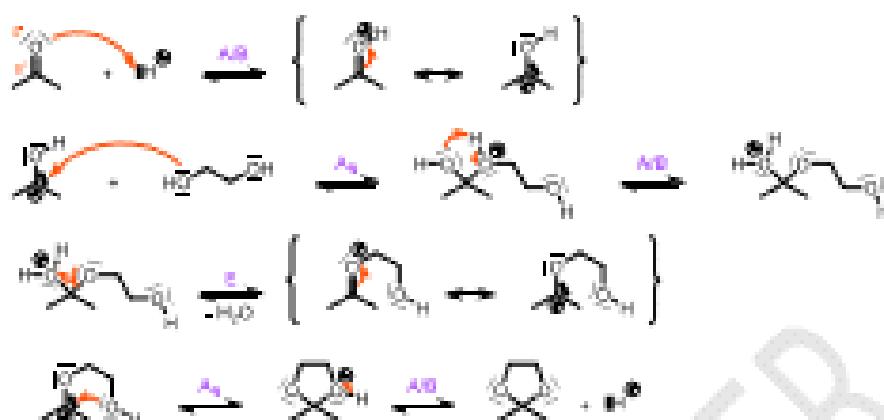
Transformation d'un alcohol en nitrile avec inversion de configuration (inversion de Walden)



Étape 1  $\rightarrow$  2 = activation de l'électrophilie de l'alcool par tosylation

3. Donner la structure du composé 4 ainsi que son mécanisme de formation. Quel est le rôle de l'acide para-toluenesulfonique (APTS) ?





APTS = catalyseur, activation électrophile de la cétone

4. Donner la structure du composé 6 ainsi que son mécanisme de formation. Quel est le rôle de l'étape 3→4 ?



Étape 1→2 = protection de l'anone (cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée) pour éviter sa réduction dans l'étape 3→6.

5. Déterminer la structure du composé 7 à l'aide des données spectroscopiques. Justifier. Quel est le rôle de l'étape 6→7 ?



$\sigma = 3300 \text{ cm}^{-1}$  vibration d'elongation de la liaison C-H,  $\sigma = 1685 \text{ cm}^{-1}$  vibration d'elongation de la liaison C=O

Étape 6→7 = déprotection de l'anone (cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée)

### 5.3. Sélectivité de la réaction d'aldolisation-crotonisation

1. Donner la structure du produit formé ainsi que le mécanisme de sa formation.



3. Décrire et représenter les structures des différents produits de réaction possibles. On ne tient pas compte de la stéréochimie.



Avec une méthode plus sélective, la réaction conduit majoritairement à un produit A de formule brute C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>. Le spectre RMN <sup>1</sup>H de A présente les signaux suivants : δ = 1,2 ppm (doublet, 3H), 2,1 ppm (singulet, 3H), 2,4 ppm (doublet, 2H), 4,0 ppm (multiplet, 1H).

3. Interpréter la formule brute et le spectre RMN pour déterminer la structure de A. Quelle est la multiplicité du signal autour de 4 ppm ?

- 1,2 ppm (doublet, 3H) Hd
- 2,1 ppm (singulet, 3H) Ha
- 2,4 ppm (doublet, 2H) Hb
- 4,0 ppm (multiplet, 1H) Hd doublet et quadruplets

4. Préciser les conditions optimales pour passer du composé A à la pent-3-en-2-one B. Quel est le nom de la transformation mise en jeu ?



Crotonisation = déshydratation d'un β-aldol ou d'un β-cétol

Déshydratation de l'aldol et du cétol en milieu basique par un mécanisme réactionnel d'élimination différent des éliminations E1 et E2 → mécanisme E1cB (Conjugate Base)



### 5.4. Synthèse d'un fragment de l'andrastine C

1. Représenter l'anion 2. Expliquer pourquoi il est formé sélectivement. Justifier le choix de la base d'un point de vue thermodynamique.

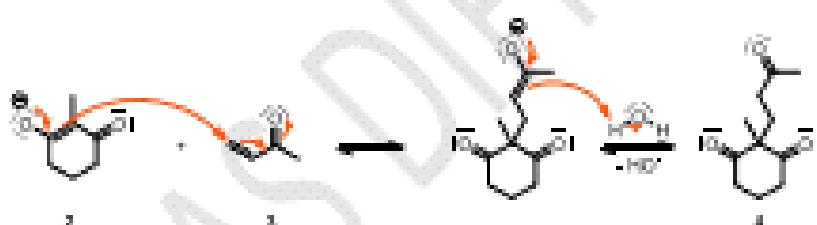


L'anion 2, base conjuguée de 1, est stabilisé par mésométrie → acidité du proton

Par rapport à une simple cétone : délocalisation électronique → stabilisation lénolate → acide conjugué plus fort (pK<sub>a</sub> diminué)

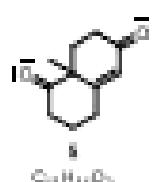
L'éthanolate de sodium (pK<sub>b</sub> = 18) permet de déprotoner le proton central le plus acide (pK<sub>a</sub> = 9) sélectivement, sans risque de réagir avec les positions acides latérales (pK<sub>a</sub> = 20).

2. Donner la structure du composé monocyclique 4. Rendre compte de sa formation à l'aide d'un mécanisme réactionnel.

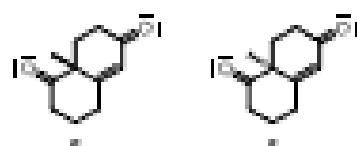


3. Représenter la structure de 3 sans tenir compte de la stéréochimie. Expliquer le spectre infrarouge.

$\nu = 1651 \text{ cm}^{-1}$  vibration d'elongation de la liaison C=O

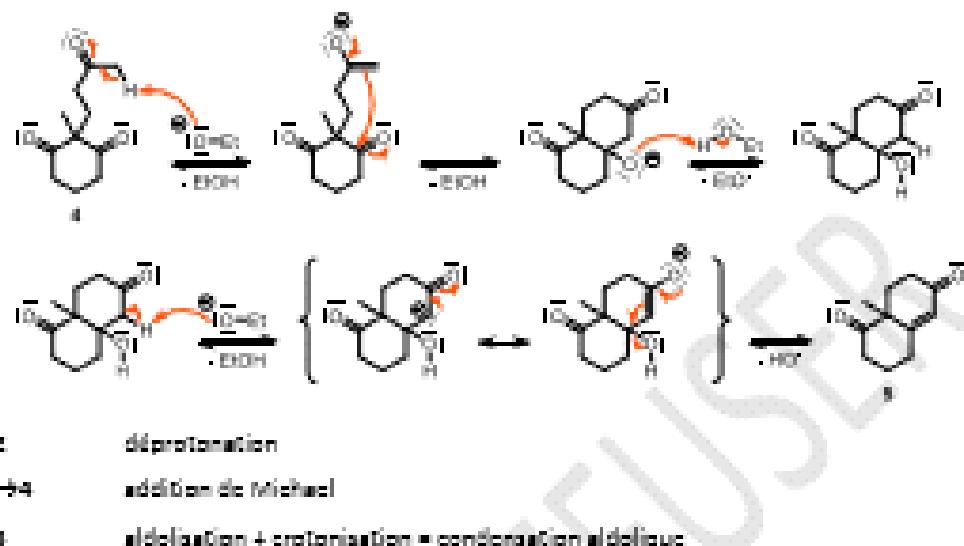


4. Représenter sous les stéréoisomères qui composent le mélange 3 et indiquer leurs proportions relatives.



3 = mélange équimolaire (racémique) d'enantiomères

5. Proposer un mécanisme réactionnel rendant compte de la formation du composé bicyclique 5.  
Sous quelles normes sont connues les réactions mises en jeu au cours du passage de 1 à 5 ?



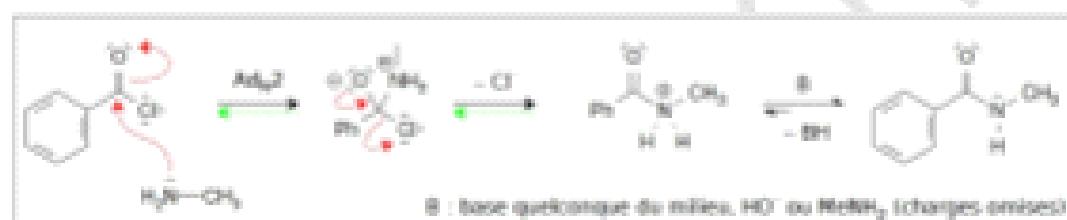
## 6. Réactivités des acides carboxyliques et de leurs dérivés

### 6.1. Synthèse de l'hippurylphénylalanine



1. Écrire le mécanisme de formation et la structure du produit obtenu en faisant réagir du chlorure de benzoyle avec de la méthanamine  $\text{H}_3\text{C-NH}_2$  en solution aqueuse basique.

Il s'agit de la formation d'un amide. Le mécanisme consiste en une addition nucléophile de l'amino suivie d'une élimination et d'une déprotonation par une base quelconque du milieu milieu  $\text{B}'$ .



2. Sous quelle forme se présente la glycine avant l'introduction du chlorure de benzoyle dans le milieu réactionnel ? Justifier la réponse.

Du fait de l'excès d'ions hydroxyde, la glycine est sous forme  $\text{H}_3\text{N}-\text{CH}_2-\text{COO}^-$ . La déprotonation du carbone est totale en présence d'un excès d'ion hydroxyde, comme le montrerait un calcul élémentaire fondé sur le fait que la constante d'équilibre est déjà nettement supérieure à l'unité et que l'un des réactifs — les ions hydroxyde — est en excès.

3. Dans la transformation, identifier le nucléophile et l'électrophile. Justifier la réponse.

Le nucléophile est le donneur de doublet d'électrons, donc l'anion dérivé de la glycine. L'électrophile est par conséquent le chlorure de benzoyle (il est possible de faire apparaître une lacune électronique sur l'atome de carbone fonctionnel).

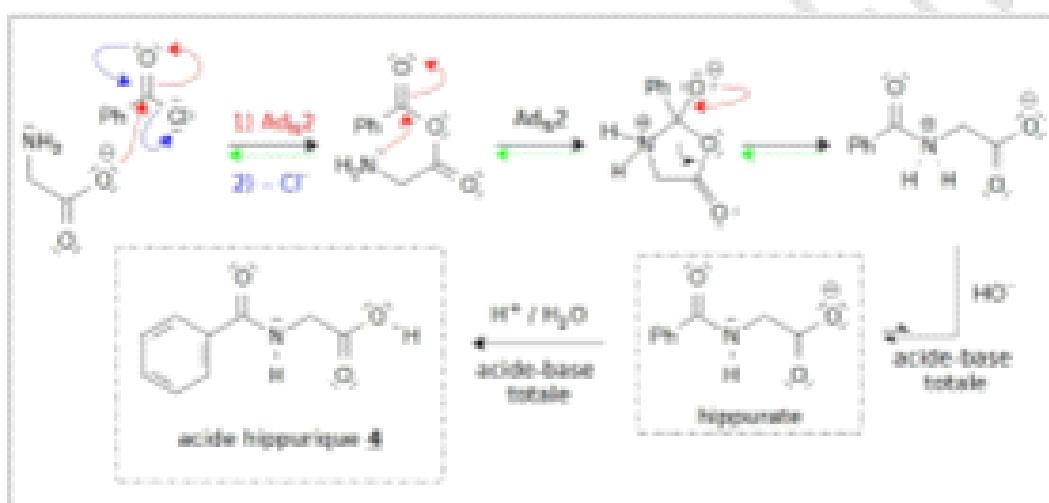
4. Quel est *a priori* le site le plus réactif de la glycine, dans ces conditions ? Proposer alors un mécanisme pour la transformation effectuée, tenant compte des proportions de réactifs introduits et mettant en jeu la formation d'un intermédiaire cyclique. Sous quelle forme est obtenu le produit 4, avant acidification ?

*A priori*, le site le plus réactif de la glycine serait le site oxygéné, du fait de sa charge négative, en dépit de la délocalisation électronique régnant dans le groupe carboxylate et en dépit de la plus

faible polarisabilité intrinsèque des doublets de l'atome d'oxygène par rapport à celle de l'atome d'azote.

Il se forme donc dans un premier temps un anhydride d'acide par une succession d'addition - élimination décrite sur le mécanisme (l'intermédiaire tétraédral issu de l'addition nucléophile, correspondant aux flèches rouges n° 1, ne figure pas sur la figure mais est sous-entendu).

Dans un second temps, l'atome d'azote du groupe amine amorce une addition nucléophile sur le groupe carbonyle ainsi activé (la réaction intramoléculaire est en outre, plus facile et plus rapide que la réaction intermoléculaire). Une élimination suivie d'une réaction acide-base totale conduit ensuite à l'acide hippurique sous forme déprotonée, du fait du caractère basique du milieu.



5. Donner la structure de l'acide hippurique 4.

L'acide hippurique 4 est obtenu après acidification du milieu, par protonation du groupe carbonyle libre.

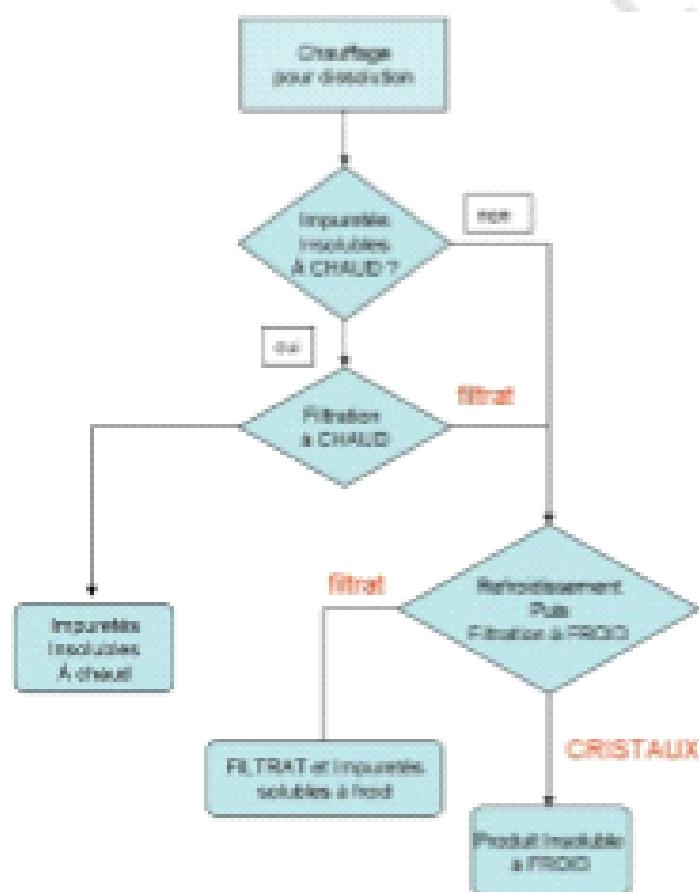
6. Pourquoi le pH du milieu réactionnel ne doit-il pas devenir acide ?

Le milieu réactionnel ne doit pas devenir acide sous peine de perdre le caractère nucléophile des sites oxygénés et azotés.

7. Expliquer en dix lignes maximum le principe d'une recristallisation.

Une recristallisation consiste à dissoudre le solide accompagné de ses impuretés dans un solvant où il est soluble à chaud et insoluble à froid. Une fois réalisée la dissolution du solide P dans le minimum de solvant chaud, les impuretés insolubles à chaud sont éliminées par filtration. Le filtrat chaud contenant le solide dissous et les impuretés solubles à froid est abandonné jusqu'à température ambiante, ce qui entraîne la cristallisation du solide P. Ce dernier est collecté par filtration, les

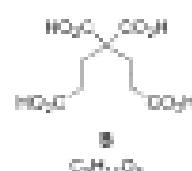
impuretés solubles à froid restant dans le filtrat froid. Le résultat de ce protocole tient à la variation de la solubilité avec la température (dans la majorité des situations, elle est fonction croissante de la température, ce qui est associé à une enthalpie standard de dissolution positive) et la faible quantité d'impuretés (ou moins, en principe) qui fait que celles-ci restent solubles à froid, leur concentration dans le solvant étant présumée inférieure à leur solubilité maximale. On obtient ainsi des cristaux purifiés et de bonne qualité, du fait d'une cristallisation lente. Toute la difficulté réside dans le choix du solvant. On utilise en général un mélange constitué d'un « bon » solvant, dans lequel le produit P est assez soluble et d'un « mauvais » solvant dans lequel il est très peu soluble. L'organigramme suivant résume l'enchaînement des opérations.



## 6.2. Réaction de Dieckmann

1. L'hydrolyse en milieu basique de A conduit, après passage en milieu acide, au composé B de formule brute  $C_6H_{11}O_6$ . Représenter la structure du composé B.

Hydrolyse des nitriles en milieu basique (vu en cours en milieu acide) :



2. Le chauffage de B permet de réaliser une monodécarboxylation au niveau d'un contre-bifonctionnel conduisant au composé C. En déduire la structure du composé C.



3. L'estérification exhaustive de C par le méthanol conduit à D. Représenter la structure de D et proposer des conditions expérimentales permettant sa synthèse à partir de C.



4. Placé en présence d'une solution de méthanolate de sodium dans le méthanol, D évolue, entre autres, vers le composé cyclique E représenté. Proposer un mécanisme réactionnel expliquant le passage de D à E.

