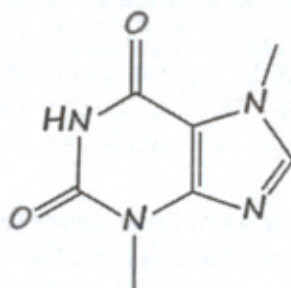




CHIMIE ORGANIQUE



pour l'agrégation spéciale de physique



Plan du cours

I - Des outils pour écrire les mécanismes en chimie organique	1
II - Substitutions nucléophiles	5
III - β -éliminations	8
IV - Acétalisation	10
V - Estérification de Fischer	12

Mots-clés : nucléophile, électrophile, nucléofuge, substitution nucléophile, β -élimination, stéréosélectivité, stéréospécificité, régiosélectivité, acétalisation, estérification, saponification.

Bibliographie :

- Table de pK_a d'Evans
- IUPAC, *Gold book*
- Fosset, *Chimie tout-en-un PCSI*, éd. Dunod
- Durupthy, *Chimie 2^e année PC*, éd. HPrépa
- Drouin, *Introduction à la chimie organique*
- Cours de préparation aux IChO 2019 de Clément Roizard
- Cours de G. Dupuis - Lycée Faudherbe (Lille)

type réaction:

Introduction

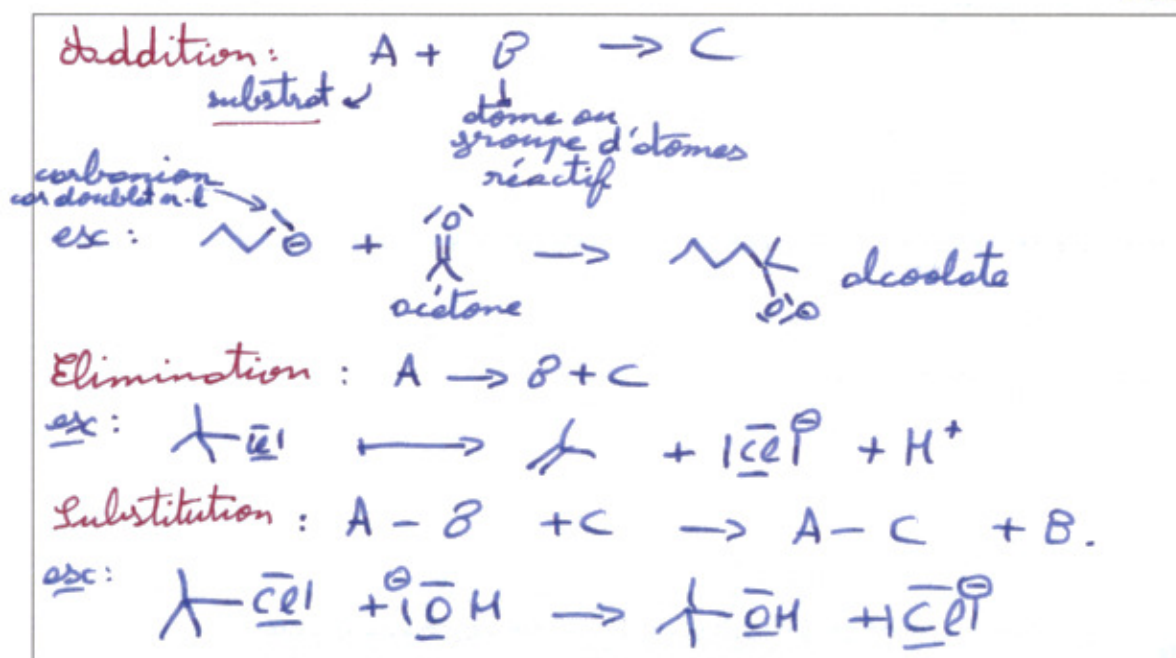
La **chimie organique** est la chimie du carbone et de l'hydrogène. Elle recense l'ensemble des réactions chimiques permettant de construire le squelette carboné d'une molécule ou de modifier ses groupements fonctionnels. On considère que la chimie organique a débuté en 1828 grâce à la synthèse de l'urée par Friedrich Wöhler. Depuis, les chimistes organiciens ont pu synthétiser des molécules de plus en plus complexes via de nouvelles réactions chimiques, ce qui leur a valu un grand nombre de Prix Nobel (18!).

Pour obtenir des molécules très complexes, par exemple des médicaments, les chimistes réalisent des **synthèses totales** constituées de plusieurs étapes. Ces étapes sont décrites par une équation-bilan, mais elles peuvent elles-même être constituées de plusieurs actes élémentaires. Dans ce cours, on va s'attacher à décrire les mécanismes réactionnels associés à des réactions simples de chimie organique.

I - Des outils pour écrire les mécanismes en chimie organique

A/ Réactions de base en chimie organique

réactif très en excès p/r à substrat ("pas cher")





● Ces réactions peuvent être complexes (composées de plusieurs actes élémentaires), comme on le verra dans les parties suivantes.

B/ Sites réactifs sur une molécule organique

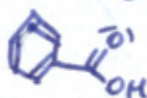
1) Sites acides et basiques → notions thermodyn

Il existe des sites **acides** (donneurs de protons) et **basiques** (accepteurs de protons) sur les molécules organiques. Les réactions acido-basiques associées sont généralement **très rapides**.

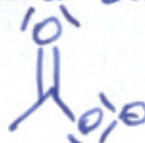
Pour comparer deux acides entre eux, on raisonne sur la **stabilité de leurs bases conjuguées**. En effet, la basicité est mesurée par le pK_a qui est une grandeur thermodynamique ! Par exemple, une base stabilisée est une base dont l'éventuelle charge négative est délocalisée.

soit si acide fort → on étudie la stabilité de la base conjuguée

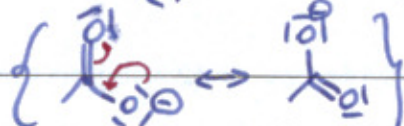
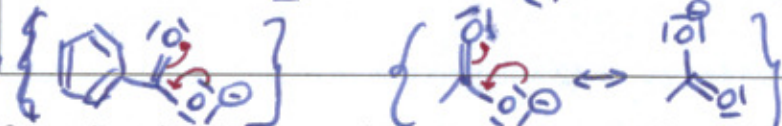
ex: acide benzoïque ↔ acide acétique :



on étudie la stabilité des bases associées



Stabilisé par forme mésonière car délocalisation de la charge supplémentaire.



On applique le raisonnement inverse pour comparer deux bases.

Le tableau 1 recense les pK_a de couples acido-basiques classiques en chimie organique.

Remarque – On peut mesurer le pK_a de certaines fonctions chimiques, même s'il se situe en dehors de la fenêtre [0,14]. Pour cela, on compare l'acido-basicité du couple avec un autre couple dont le pK_a est situé dans la fenêtre [0,14]. On parle de pK_a rapporté à l'eau.

acide benzy

$pK_a = 4,2$

acide plus fort

acide acétique

$pK_a = 4,8$

→ ≠ facteurs sur K_o

acide fort ⇌ base stable (sensibilisation d'une charge par mésonerie) ⇌ pK_a du couple plus faible

Acide	Base	pK_a
Alcool protoné ROH_2^+	Alcool ROH	-2 à -4
Acide carboxylique $RCOOH$	Carboxylate $RCOO^-$	4 à 5
Ammonium $NR^1R^2R^3H^+$	Amine $NR^1R^2R^3$	9 à 11
Alcool ROH	Alcoolate RO^-	16 à 17
Alcyne vrai $RC\equiv CH$	Alcynure $RC\equiv C^-$	23 à 24
Amine NR^1R^2H	Amidure $NR^1R^2^-$	25 à 30
Alcène $R^1R^2C=CHR^3$	Alcène déprotoné $R^1R^2C=C^-R^3$	43 à 50
Alcane $CHR^1R^2R^3$	Alcane déprotoné $C^-R^1R^2R^3$	45 à 53

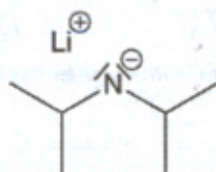
Tableau 1 – pK_a de couples acido-basiques fréquents en chimie organique.

2) Sites nucléophiles, électrophiles et nucléofuges → notions cinétique

nucléophile : espèce / site d'une molécule pouvant donner un doublet électronique } pour former une liaison
 ↳ doublet disponible (doublet non liant ou engagé dans une liaison multiple), charge positive \ominus
 ↳ δ^- et \ominus (généralement ~~électronique~~ et chargé \ominus)
ex : ions halogénures, N des amines, O des alcoolates
 ⚠ O des alcools piètres nucléophile.

On remarquera qu'un bon nucléophile n'est pas forcément une bonne base, et une bonne base n'est pas toujours un bon nucléophile. Cela est dû au fait que la nucléophilie est une notion cinétique (caractérisée par des constantes de vitesse). Ainsi, une base très encombrée sera un très mauvais nucléophile car l'approche vers une molécule acceptrice d'électrons est difficile et donc lente. *mais LDA très bonne base*

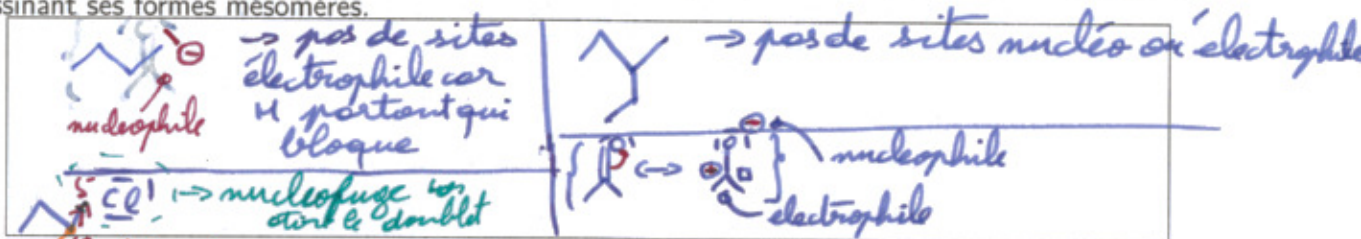
Exemple : Le diisopropylamidure de lithium (LDA) n'est pas nucléophile mais est une excellente base : $pK_a((iPr)_2NH/(iPr)_2N^-) = 36$ dans le THF.



électrophile : espèce / site qui accepte un doublet électronique pour former une liaison.
 ↳ défaut d' e^- : lacune électronique, liaisons multiples délocalisables ou charge δ^+ / \oplus .

acide de Lewis : \exists une lacune élec
 base de Lewis : \exists un doublet libre

Il est possible de visualiser facilement les sites électrophiles ou nucléophiles d'une molécule en dessinant ses formes mésomères.



électrophile →

Définition – **Nucléofuge** : groupement pouvant se détacher de la molécule en récupérant un doublet d'électrons.

On parle également de **groupement partant**.

Exemple : les ions halogénure, les sulfonates ($-\text{OSO}_2\text{R}$), ...

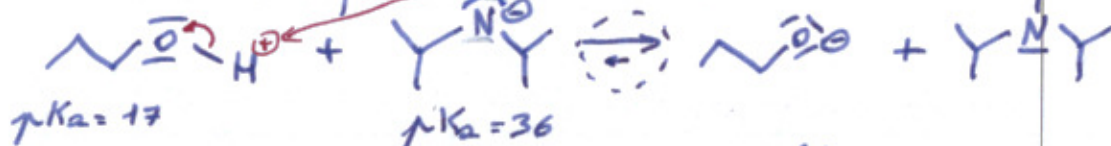
C/ Déplacement d'électrons

Dans un mécanisme réactionnel ionique, les actes élémentaires se succèdent par déplacement de doublets d'électrons. Ils sont représentés par des flèches courbes.

* d'un site nucléophile vers un site électrophile

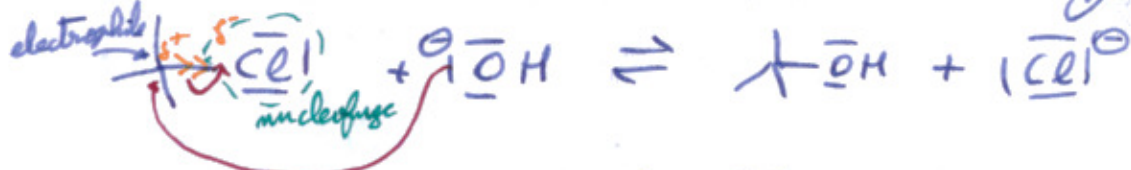


* d'un site basique vers un site acide



pK_a grand \rightarrow base forte \rightarrow instable donc \rightarrow

* d'un doublet liant vers un site nucléofuge.



! Rg : \rightarrow = rupture d'équilibre = réaction totale
 \hookrightarrow si le produit est dans une phase \neq (gaz ou solide) que les réactifs (en phase liquide)
 \hookrightarrow [OU] la réaction n'est pas réversible (contrôle cinétique)



🔴 Dans tous ces exemples, on remarque que les atomes de carbone d'une molécule peuvent être électrophiles ou nucléophiles en fonction de leurs voisins. Cependant, ils respectent toujours la règle de l'octet : lorsqu'une liaison se crée une autre est rompue si le carbone possède déjà 4 voisins. **Les atomes de carbone à 5 pattes n'existent pas !**

Dans la suite du cours, nous allons traiter différentes réactions vues dans les annales du concours. Il s'agit de rationaliser leurs mécanismes et de prévoir l'obtention des produits majoritaires.

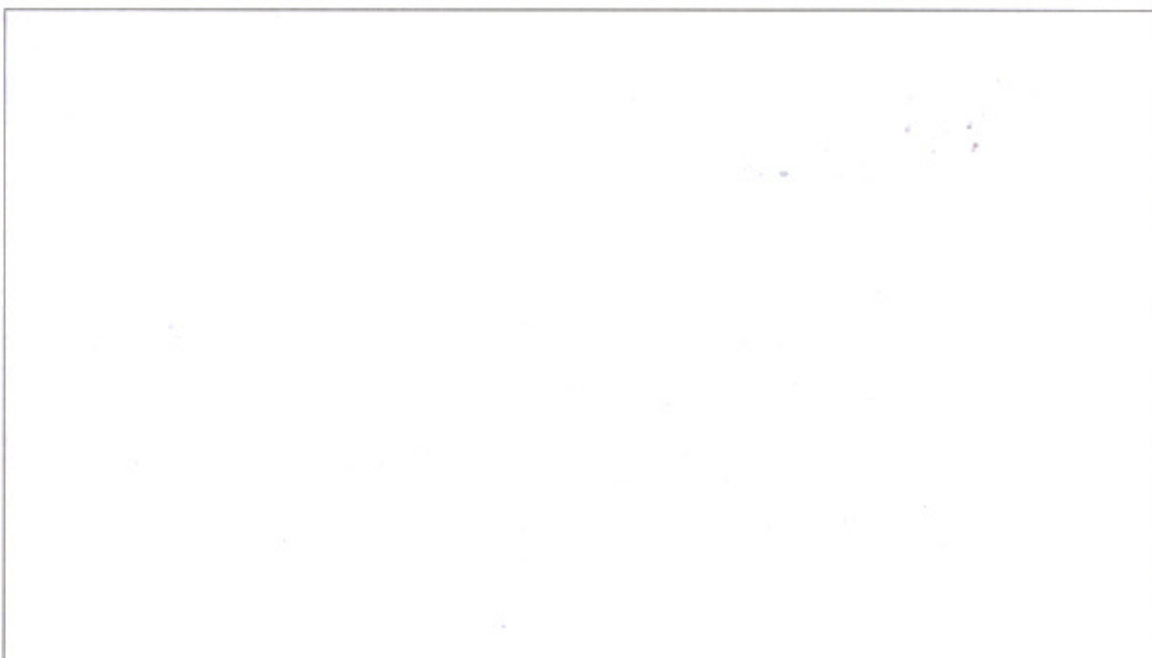
II - Substitutions nucléophiles

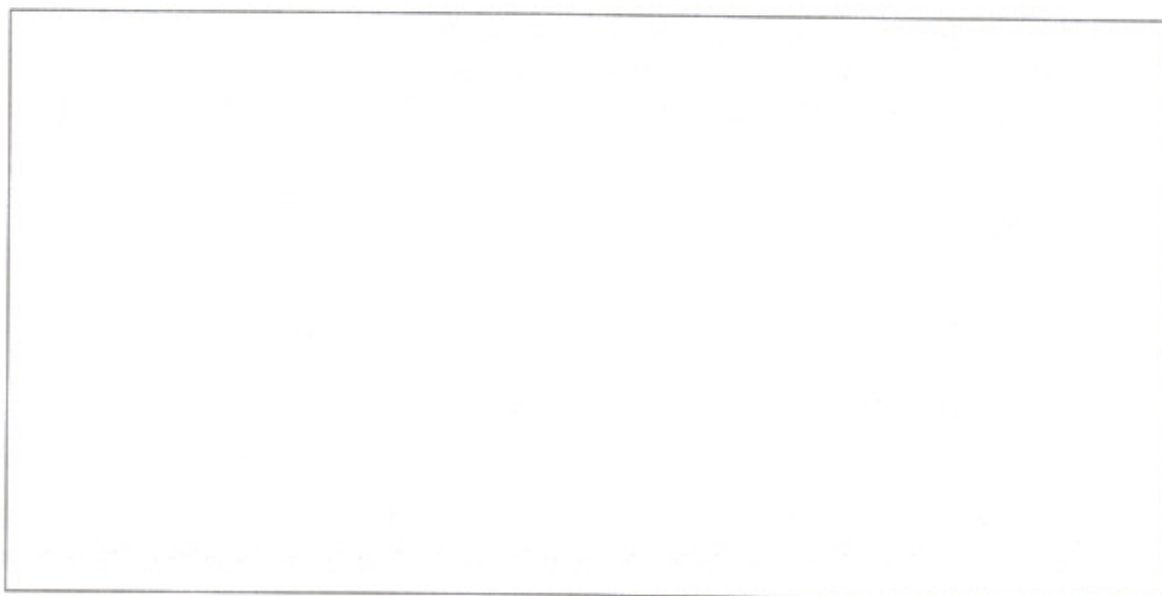
Considérons une réaction de substitution nucléophile, c'est-à-dire une réaction de substitution dont le groupement substitué est nucléophile :



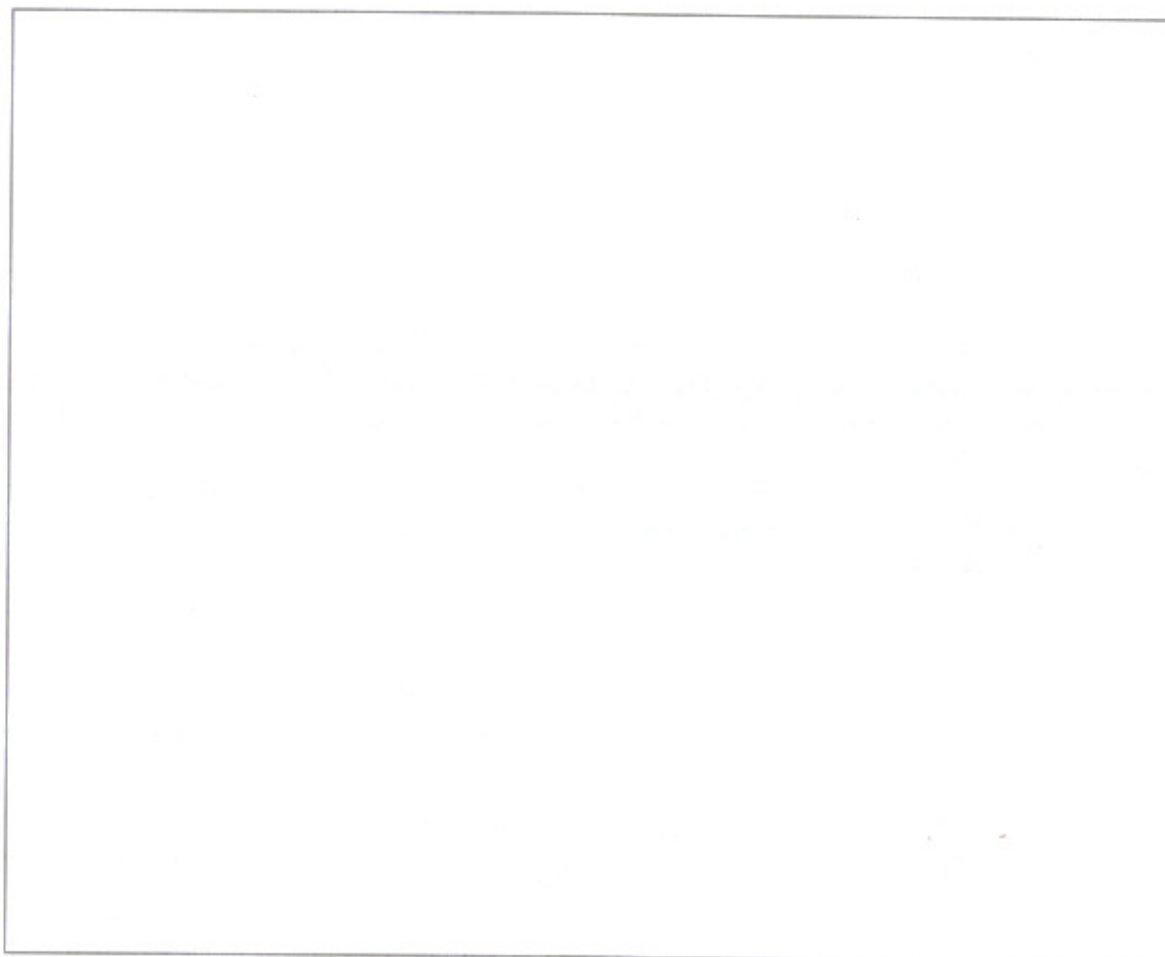
Cette réaction se fait sous contrôle cinétique et il existe deux mécanismes limites.

A/ Substitution nucléophile d'ordre 2 (S_N2)





B/ Substitution nucléophile d'ordre 1 (S_N1)



(★★) Critères de choix entre mécanisme de type S_N1 ou de type S_N2

On peut énumérer des critères pour prédire si le mécanisme suivi par la réaction est de type S_N1 ou S_N2 . Pour cela, il faut raisonner sur leurs différences.

Le premier critère est la **stabilité relative du carbocation**. D'après le postulat de Hammond, s'il est trop instable, il ne pourra pas être formé et le mécanisme sera forcément de type S_N2 .

On peut mesurer les énergies relatives de formation de différents carbocations en phase gazeuse, en prenant CH_3CH_2^+ comme référence :

Carbocation R^+	CH_3CH_2^+	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}^+$	$(\text{CH}_3)_3\text{C}^+$
Energie de formation [kJ/mol]	0	-92	-167

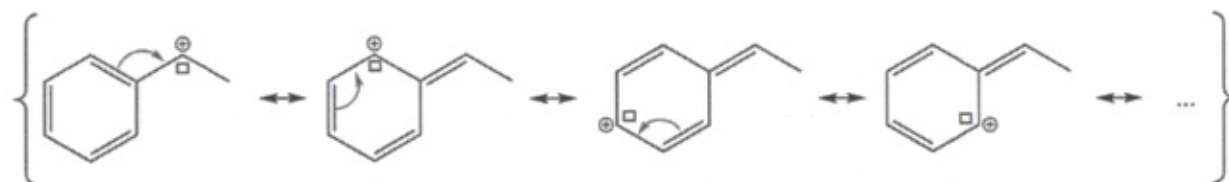
On en déduit un **ordre de stabilité des carbocations** :



On remarque qu'un autre critère va dans le même sens. En plus d'augmenter la stabilité du carbocation, les substituants sur le carbone électrophile augmentent son **encombrement stérique**. Cela rend plus difficile l'approche du nucléophile *via* un mécanisme de type S_N2 , sans influencer la vitesse du processus de type S_N1 où le nucléophile n'intervient pas.

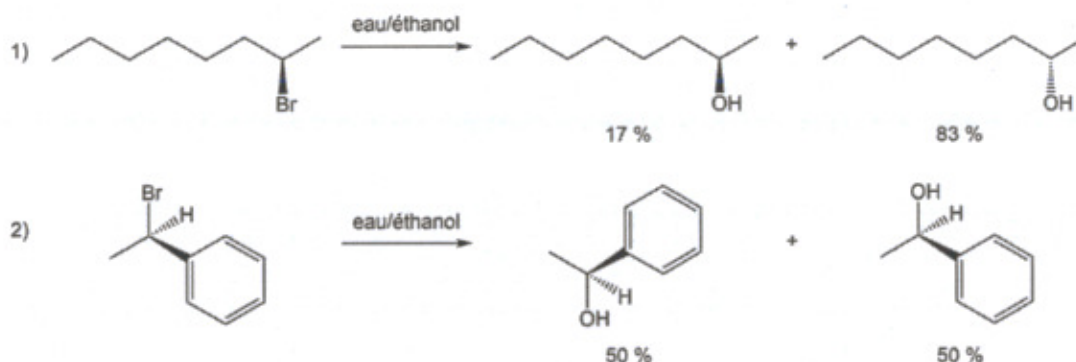
ENfin, il est également possible de stabiliser les carbocations en délocalisant la charge positive sur plusieurs atomes.

Exemple :



Exemple — La voie n°1 conduirait à la formation d'un carbocation secondaire non stabilisé *via* un mécanisme de type S_N1 . L'ion hydroxyle étant un bon nucléophile, on observe à la fois les mécanismes de type S_N1 et S_N2 . La réaction est donc stéréosélective, mais l'excès énantiomérique est différent de 100 %.

La voie n°2 conduirait, *via* un mécanisme de type S_N1 , à la formation d'un carbocation secondaire stabilisé par délocalisation sur le groupement phényle. On observe donc uniquement ce mécanisme et le produit de la réaction est un mélange racémique.



En outre, la **force du nucléophile** est un autre critère dans le choix du mécanisme car le nucléophile entre en jeu dans la loi de vitesse du mécanisme de type S_N2 (mais pas celui de type S_N1). Plus le nucléophile est dit fort, plus le mécanisme de type S_N2 sera majoritaire. Pour le déterminer, on peut mesurer le rapport de la constante de vitesse de la réaction sur la constante de vitesse obtenue avec le méthanol comme nucléophile de référence :

Nucléophile	Cl^-	Br^- , OH^- , RO^-	I^- , NH_3	H_2O , ROH
$k/k(\text{MeOH})^i$	$> 10^5$	10^4	10^3	1
Qualité du nucléophile	Excellent	Bon	Moyen	Faible

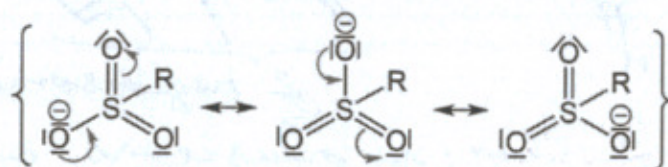
(**) Paramètres accélérant la réaction de substitution nucléophile

Pour augmenter la vitesse de la réaction de substitution nucléophile, il faut que la **liaison entre le carbone électrophile et le nucléofuge soit facile à cliver**. La réaction est d'autant plus rapide si la liaison en question est polarisable. Si on calcule l'énergie de rupture hétérolytique de la liaison R-X en phase gazeuse : $\text{R-X}_{(\text{g})} = \text{R}_{(\text{g})}^+ + \text{X}_{(\text{g})}^-$.

Groupelement X^-	Cl^-	Br^-	I^-
Energie de la liaison R-X^{ii} [kJ/mol]	1 318	1 214	1 067

La polarisabilité augmente de haut en bas de la colonne des halogènes, c'est pourquoi l'énergie de la liaison R-X diminue et la vitesse de la substitution nucléophile augmente.

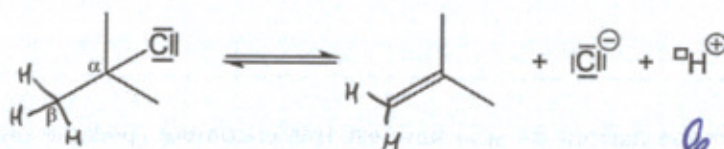
Une autre classe d'excellents nucléofuges sont les esters sulfoniques. La charge négative est alors délocalisée sur plusieurs atomes ce qui stabilise le nucléofuge :



L'ester sulfonique peut être rendu encore meilleur groupe partant en prenant un groupement R qui puisse délocaliser lui aussi la charge négative.

III - β -éliminations

Considérons une β -élimination, c'est-à-dire l'élimination d'un hydrogène porté par un carbone noté β et d'un groupement partant porté par le carbone adjacent noté α :



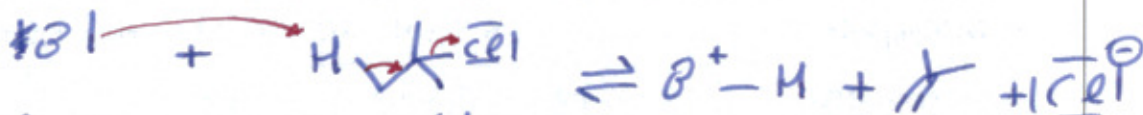
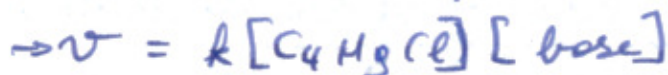
le carbone β perd un H^+

On se place dans un premier temps sous contrôle cinétique.

- i. Source : Fosset, *Chimie tout-en-un PCSI*, éd. Dunod, chap. 9 (p. 577).
- ii. Source : Fosset, *Chimie tout-en-un PCSI*, éd. Dunod, chap. 9 (p. 582).

A/ Mécanismes limites

- * $\beta - E_2$: en une étape

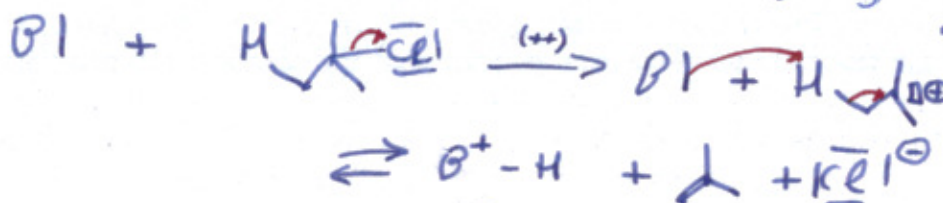


* β -E₁ : en deux étapes



ordine 1

ordre 1
 $\{CuHgCl \rightarrow \text{car prise de H}$
 $\text{react A-B} \rightarrow \text{rigide}$



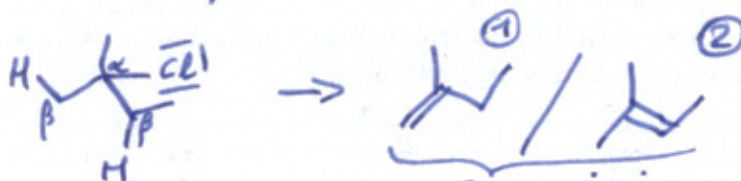
Texte écrit :

B/ Régiosélectivité de la β -élimination

→ isomère de position

Régiosélectivité: un régioisomère est majoritaire dans les produits de la réaction

ex:



2 régioisomères possible

Regle de Zaitsev: si plusieurs alcènes peuvent être produits au cours de la réaction le plus stable est majoritaire

Stabilität $\text{II} < \text{I} < \text{III} < \text{IV} < \text{V} < \text{VI} < \text{VII} < \text{VIII}^{(2)}$

Sci, ② est ⊕ stable que ①

Remarque – Si le groupe partant ou si la base est très encombré (presque uniquement s'il s'agit d'un ammonium quaternaire), on peut observer la régiosélectivité opposée. On évoque alors la **règle de Hofmann**.

(**) Critères de choix entre mécanismes $E1$ et $E2$

Comme pour les substitutions nucléophiles, il existe des paramètres qui permettent d'influencer le mécanisme de la réaction de β -élimination. Tout d'abord, **plus la base est forte**, plus le mécanisme $E2$ sera majoritaire. Ensuite, plus le carbone α est **encombré**, plus le mécanisme de type $E1$ est favorisé.

En pratique, la plupart des éliminations sur les halogénoalcanes suivent un mécanisme $E2$. La déshydratation des alcools suit quant à elle plutôt un mécanisme $E1$.

(**) Critères de choix entre β -élimination et substitution nucléophile

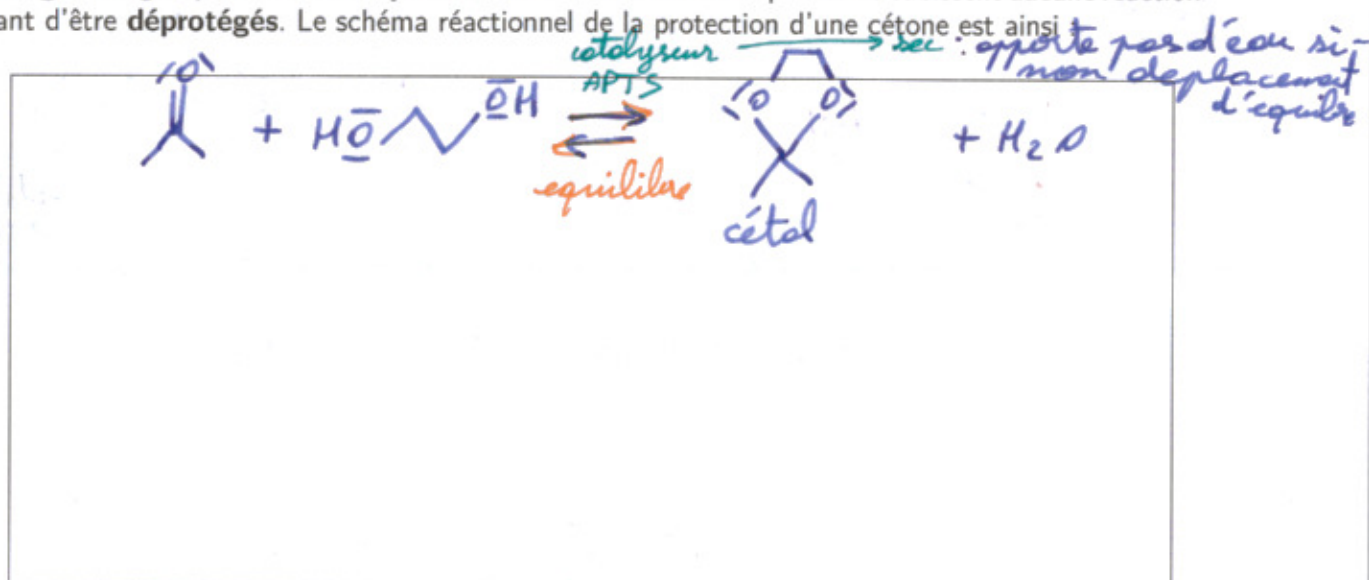
Les substitutions nucléophiles font intervenir des nucléophiles comme réactifs, tandis que les β -éliminations font appel à des bases. Pour favoriser l'une ou l'autre de ces réactions, on peut faire en sorte d'utiliser des **réactifs ne possédant que l'une des deux propriétés**. Par exemple, pour favoriser une substitution nucléophile, on choisira un réactif très nucléophile, peu encombré mais faiblement basique, comme les ions halogénures. Cette voie est d'autant plus privilégiée si le carbone α est peu encombré et si le carbone β est très encombré. A l'inverse, pour favoriser une β -élimination, on choisit une base forte et très encombrée, donc très peu nucléophile, comme le LDA ou le tertiobutanol. C'est d'autant plus vrai si le carbone α est lui-même encombré.

Enfin, il est possible de jouer sur la **température** pour jouer sur le type de contrôle de la réaction. Les produits des substitutions nucléophiles sont des produits cinétique tandis que les produits de β -élimination sont des produits thermodynamique. Chauffer le milieu réactionnel permet ainsi d'obtenir préférentiellement les seconds.

IV - Acétalisation

A/ Intérêts de la réaction

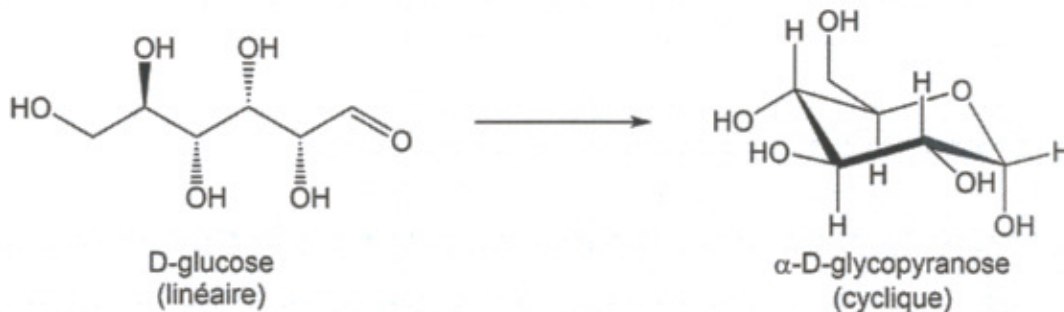
L'acétalisation est une réaction d'intérêt majeure en synthèse organique puisqu'elle permet de **protéger** des groupements carbonyles ou diols. Ils sont ainsi masqués et ne subissent aucune réaction avant d'être **déprotégés**. Le schéma réactionnel de la protection d'une cétone est ainsi



La réaction d'acétalisation se retrouve également dans la chimie des sucres. Elle permet de passer

d'une forme linéaire à une forme cyclique, souvent plus stable.

Exemple – Hémiacétalisation du glucose.



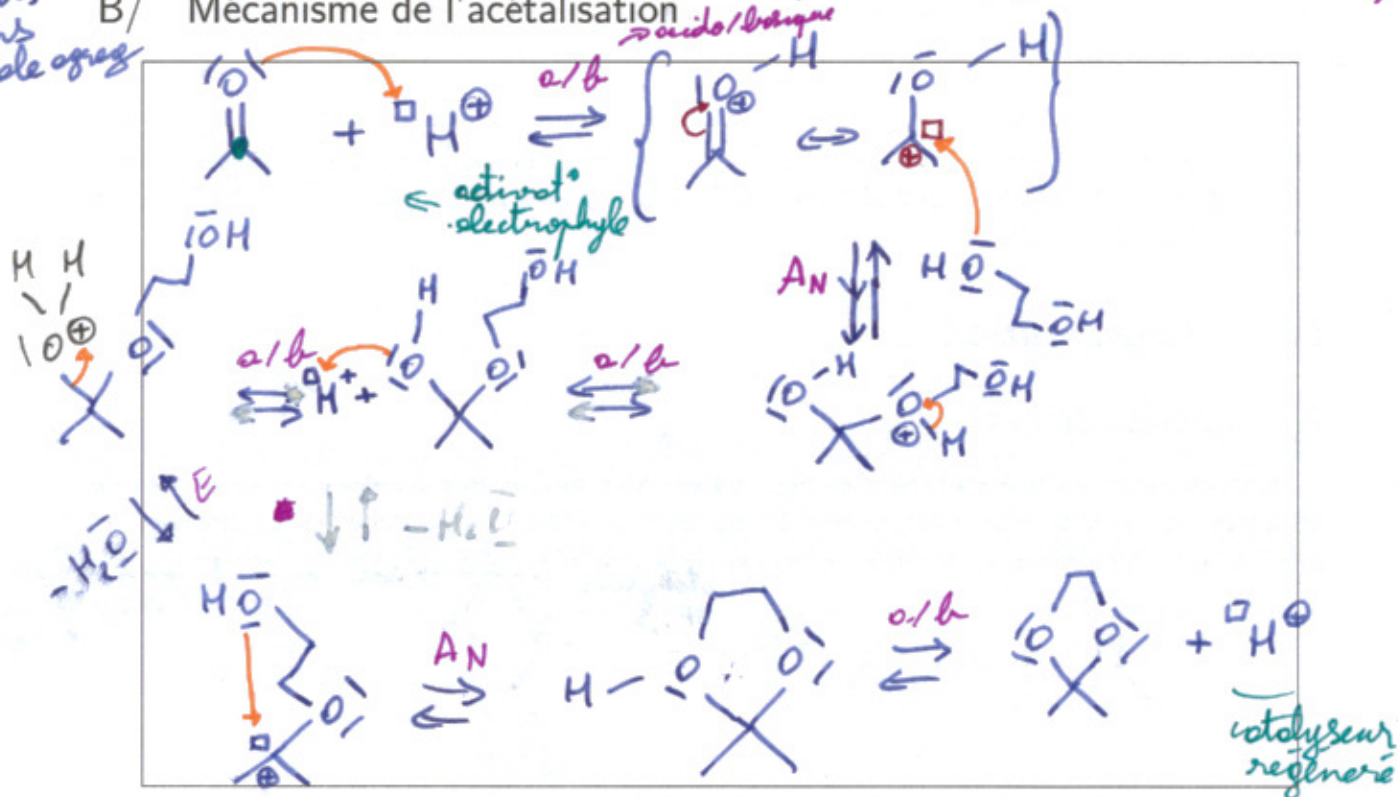
La fonction créée ici (en violet) est appelée **hémicétal** car l'un des deux atomes d'oxygène est lié à un hydrogène et non une chaîne carbonée.

2 fois
dont
une
agreg

B/ Mécanisme de l'acétalisation

→ acide/basique

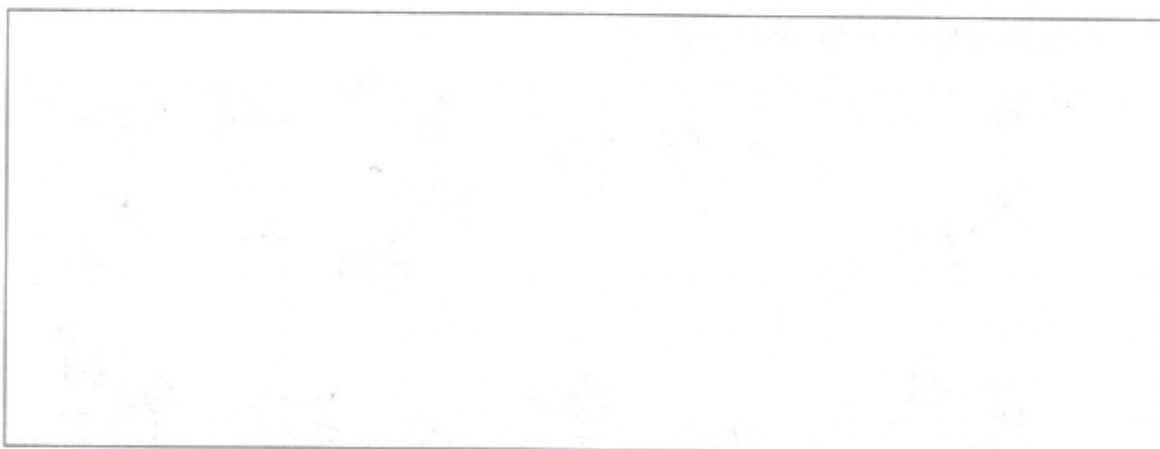
E = élimination
 AN = addition nucléophile



C/ Mécanisme de l'hydrolyse d'un cétal

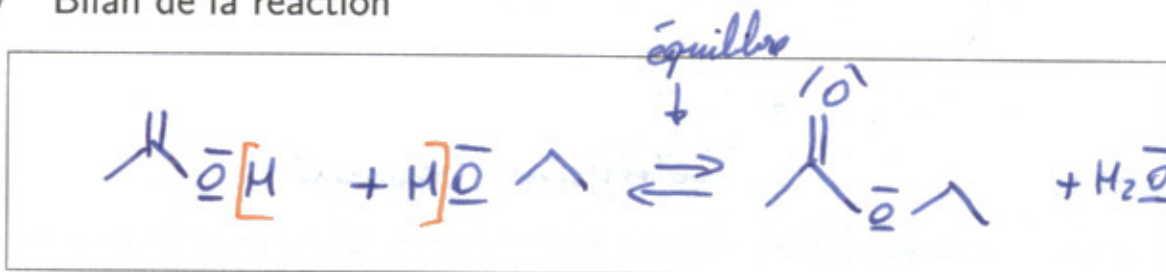
→ juste inversion des flèches





V - Estérification de Fischer

A/ Bilan de la réaction

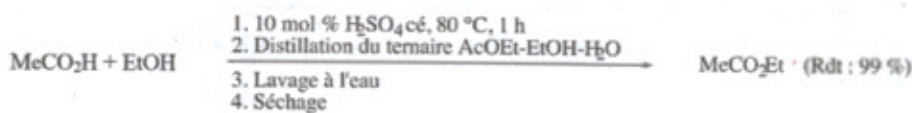


Cette réaction fut étudiée au milieu du XIX^e siècle par Berthelot et Péan de Saint Gilles. Elle est équilibrée (faiblement exergonique) et infiniment lente. Si l'on part d'un alcool primaire, on peut convertir à l'équilibre 66% des réactifs en produits. Pour un alcool secondaire, on obtient 60% de conversion et seulement 6% pour un alcool tertiaire.

Pour augmenter le rendement de conversion, on peut utiliser un catalyseur acide de Lewis (H_2SO_4 , APTS, ...). On parle d'**activation in situ**.

En outre, puisque la réaction est équilibrée, il est possible de déplacer l'équilibre en distillant le milieu réactionnel (l'ester ayant souvent la plus basse température d'ébullition) et en ajoutant un excès d'un des deux réactifs. Si l'eau a la plus faible température d'ébullition, on utilisera plutôt un appareil de Dean-Stark.

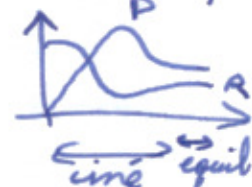
Exemple – Estérification activée in situ suivie d'une distillation.



Ici, $T_{eb}(MeCO_2Et) = 77,1^\circ C$, $T_{eb}(EtOH) = 79^\circ C$ et $T_{eb}(MeCO_2H) = 117,9^\circ C$.

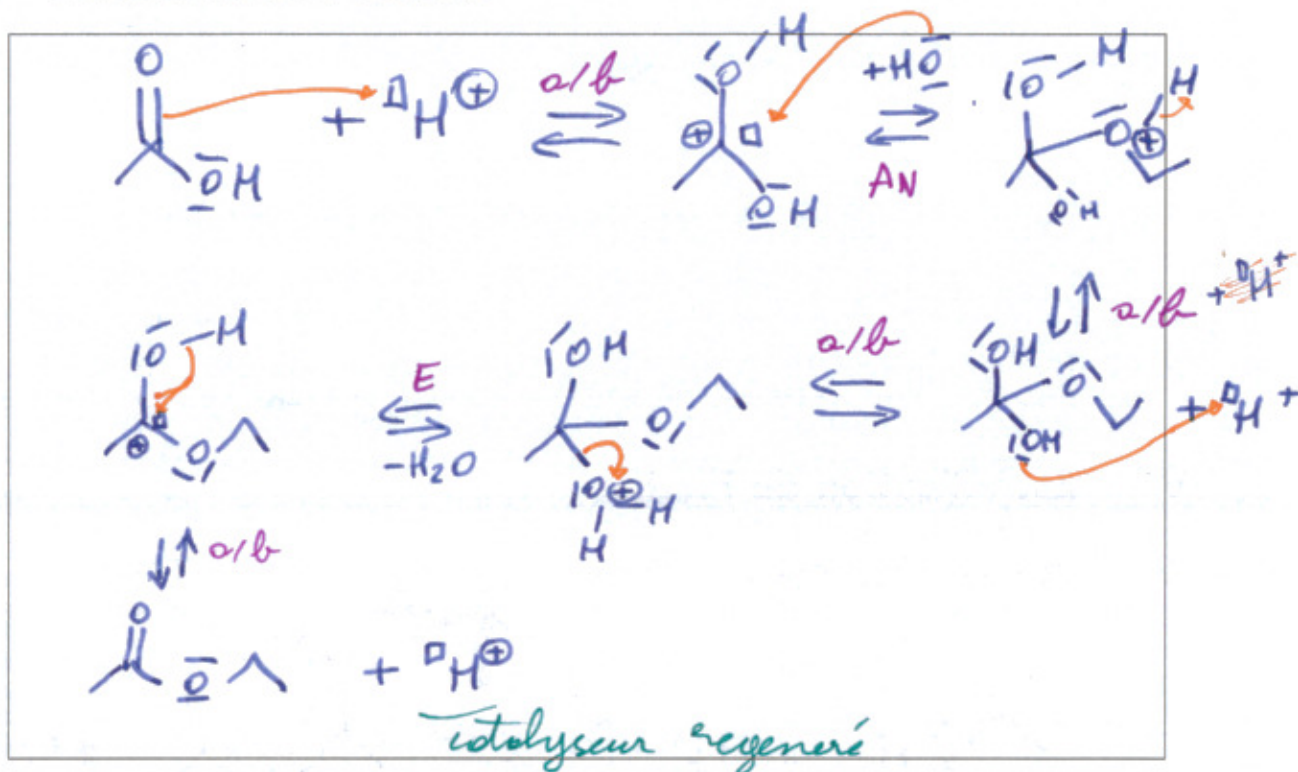
■ Drouin, *Introduction à la chimie organique* (p. 697).

→ pour augmenter le rendement
↓
réaction réalisée sous contrôle cinétique



on agit
déplace
équilibre
par ex en
retirant
eau
Dean-Stark

B/ Mécanisme de la réaction



Remarque – Il est aussi possible de faciliter cette réaction en convertissant l'acide carboxylique en chlorure d'acyle ou anhydride (activation *ex situ*) ou en utilisant la DMAP comme catalyseur nucléophile.

C/ Mécanisme de la saponification

→ mécanisme inverse
↳ pas simplement renversement flèche

La saponification est la réaction inverse de l'estérification : on forme un acide carboxylique et un alcool à partir d'un ester en milieu basique. Historiquement, cette réaction permettait de transformer les esters de glycérol en sels d'acides gras, molécules utilisées dans les savons, d'où le nom de la réaction.

on procède en milieu basique.

