

Hélène Villar et Vincent Robert : vrobert@unistra.fr

*Avertissement : Ce cours vise à introduire quelques grandes classes de fonctions de la chimie organique. A travers différents exemples, nous présenterons deux familles importantes dont la parenté est d'abord mise en évidence, pour ensuite souligner les différences. Les notions d'électrophilie, nucléophilie d'acide et de base sont essentielles puisqu'elles déterminent les modes d'aménagement de groupes fonctionnels et d'allongement de chaînes dans les molécules organiques. Les classifications et nomenclatures sont appréhendées au fil de la présentation.*

Références bibliographiques utiles :

- K. Peter C. Vollhardt : *Traité de Chimie organique*.
- P. Arnaud : *Chimie organique : cours*.

## I. Introduction

### 1. Doublet - Nucléophilie- Electrophile

L'idée de doublet revient à Gilbert Lewis, qui imagine la formation des molécules à partir d'une ossature formée de paires électroniques localisées. Ces paires peuvent être partagées entre deux noyaux, et on parle alors de *doublets liants*. Les paires non impliquées sont désignées *doublets non-liants* ou *libres*.

La réactivité des espèces chimiques est conditionnée par leur capacité à échanger des doublets électroniques, rompant et établissant des liens chimiques dans un bouleversement de la structure électronique. Le bilan dépend de la réorganisation des doublets entre les différents partenaires, réglée par les conditions expérimentales (température, solvant,...) et le temps accordé au processus de se réaliser. N'oublions pas que plusieurs produits sont en général formés et dans les représentations données, il est d'usage de fixer le produit majoritaire.

Définition : un *nucléophile* (littéralement qui "aime les noyaux") est une espèce chimique attirée par les espèces chargées positivement. Cette réactivité est liée à la présence d'une paire libre susceptible de se fixer sur le site déficitaire en électrons. En conséquence, un nucléophile réagit en donnant des électrons à un composé que l'on nomme alors *électrophile* (littéralement qui "aime les électrons") pour former une liaison chimique. Une telle espèce est donc aussi par définition une *base de Lewis*. Il convient alors de différencier quelque peu les deux notions, celle de nucléophilie et de basicité. Nous allons détailler cette question dans le paragraphe suivant en discutant les notions cinétique et thermodynamique de la réaction chimique.

Remarque : par symétrie, les notions d'électrophilie et d'acidité sont étroitement liées.

## 2. Notion cinétique et notion thermodynamique

La réaction chimique se définit dans sa rapidité d'exécution (notion cinétique, où le temps intervient explicitement) pour atteindre un état stationnaire (notion thermodynamique, où la dépendance temporelle explicite n'apparaît plus). En d'autres termes, toutes les grandeurs évoluent temporellement jusqu'à demeurer constantes (au moins au niveau macroscopique).

Rappelons tout d'abord que la température à laquelle s'effectue une réaction est à la fois facteur cinétique et facteur d'équilibre thermodynamique. Dans l'exemple donné sur la Figure 1, nous accepterons que l'équilibre est grandement déplacé vers la droite, et ceci quelque que soit la température. Les espèces alors formées sont nommées énolates. Nous y reviendrons dans les chapitres suivants. Seule la cinétique est modulée par modification de la température (loi d'Arrénhius).

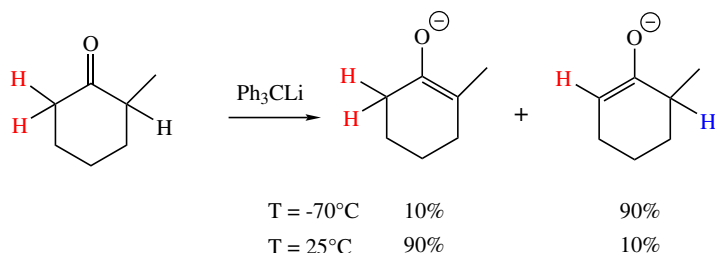


Figure 1: Deux types de protons (rouge et bleu) sont susceptibles d'être attaqués par la base  $\text{Ph}_3\text{CLi}$ . A basse température, la réaction conduit majoritairement à l'énolate le moins substitué. A température ambiante, l'énolate le plus substitué est majoritairement formé.

Remarque : voyons dans le composé  $\text{Ph}_3\text{CLi}$ , une espèce carbanion  $\text{Ph}_3\text{C}^-$  et un cation  $\text{Li}^+$ . Le carbanion, base très forte, est susceptible d'arracher les protons en position  $\alpha$  de la fonction  $\text{C}=\text{O}$ .

*Comment comprendre cette profonde modification liée au changement de température ?*

Pour raisonner au mieux, il est important d'imaginer la réaction lancée et de s'interroger sur les paramètres guidant son évolution initiale. Les deux protons en position  $\alpha$  de la liaison double  $\text{C}=\text{O}$  (nous l'examinerons en détail plus tard) sont davantage accessibles (*i.e.* moins encombrés, en rouge Figure 1) que l'unique proton en position  $\alpha$  à la fois de la liaison  $\text{C}=\text{O}$  et du groupement méthyle  $\text{CH}_3$  (en bleu Figure 1). En conséquence, deux éléments plaident en faveur d'une réactivité plus rapide avec les premiers : un argument statistique (deux protons, plutôt qu'un seul), et un argument d'accessibilité à la base  $\text{Ph}_3\text{CLi}$ . Autrement dit, l'énolate le moins substitué est celui qui est formé le plus rapidement. On parle alors de *composé cinétique*, et ce dernier est formé à basse température.

En élevant la température, la cinétique est augmentée et le produit cinétique alors abondant se trouve en mesure de réagir avec le réactif (l'espèce neutre) encore intouché par réaction acide/base. Cette équilibration joue en faveur du produit ther-

modynamiquement le plus stable, nommé *produit thermodynamique*.

Remarques importantes : la proportion dépend bien évidemment de la température, mais aussi du solvant et du cation (ici  $\text{Li}^+$ ) utilisés. D'autre part, si l'on ajoute le réactif progressivement à la base dans le milieu réactionnel alors, l'équilibration ne se fait pas et le produit thermodynamique sera formé en moindre proportion.

En conclusion :

- à basse température,  $T = -70^\circ\text{C}$ , le composé cinétique est formé majoritairement. On parle usuellement de *contrôle cinétique*
- à haute température,  $T = 25^\circ\text{C}$ , le composé le plus stable, le composé thermodynamique est formé majoritairement. On parle alors de *contrôle thermodynamique*

Venons-en enfin aux concepts comparés de nucléophilie (électrophilie) et de basicité (acidité).

### 3. Nucléophilie - Basicité et Electrophilie - Acidité

Les notions de nucléophilie et de basicité sont liées et traduisent l'aptitude d'une unité à engager un doublet électronique, partagé ou non.

Cependant, basicité et acidité sont des concepts thermodynamiques caractérisés par des constantes d'équilibre. Au contraire, nucléophilie et électrophilie sont des notions cinétiques, qui veillent à examiner la rapidité avec laquelle une espèce chimique est susceptible de réagir.

Toute espèce nucléophile présente également un caractère basique, et il existe en général une compétition entre les deux expressions de réactivité. Comprenons par conséquent qu'il existe une *dualité* dans le comportement des espèces, et que les conditions expérimentales (température, solvant) sont susceptibles de moduler l'expression d'une des formes par rapport à l'autre.

Plusieurs règles sont utiles pour décider du comportement dominant de l'espèce :

- si le nucléophile est encombré, un comportement basique est prédominant.
- à haute température, le régime thermodynamique est atteint et l'expression du comportement basique est renforcée.

Nous disposons à présent des éléments pour discuter de quelques formes de réactivité des espèces en chimie organique. Les réactions concertées ne seront cependant pas abordées. L'objectif est de visiter quelques grandes classes de réactions, susceptibles d'apporter des modifications des groupements fonctionnels et de modifier les longueurs des chaînes.

## II. Des alcènes à la fonction carbonyle

### 1. Formules générales

Les espèces organiques auxquelles nous nous intéressons ici présentent, par opposition aux alcanes linéaires, une ou plusieurs insaturations, au sens où un ou plusieurs atomes de carbone ne se trouve pas tétracoordonnés.

Les exemples donnés sur la Figure 2 signalent l'importance de ces composés dans

des domaines très variés de la chimie. La présence d'une double liaison entre deux atomes de carbone définit la *fonction alcène*, alors qu'une double liaison entre un atome de carbone et un atome d'oxygène définit la *fonction carbonyle*.

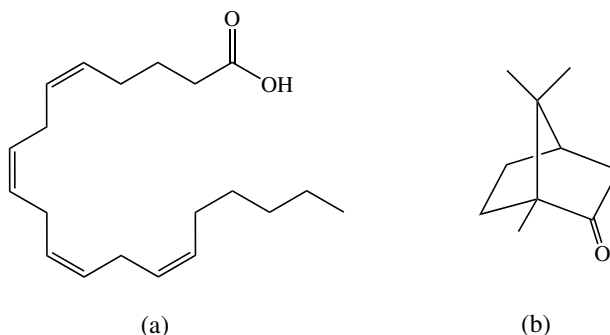


Figure 2: Quelques exemples de composés naturels présentant une ou plusieurs insaturations. (a) acide arachidonique; (b) camphre.

Rappelons que l'oxygène est plus électronégatif que le carbone. Donc toute association liant un atome d'oxygène à un atome de carbone fait apparaître une polarisation  $C^{\delta+}$  et  $O^{\delta-}$ . On dit usuellement que la liaison  $C=O$  est *polarisée*.

## 2. Double liaison et hybridation

Soit un atome de carbone engagé dans une double liaison (voir Figure 2). Pour saturer sa valence, cet atome s'entoure nécessairement de deux autres "partenaires" avec lesquels il engage des liaisons simples. En suivant le modèle de Gillespie, la structure  $AX_3$  fait que l'atome de carbone se trouve dans un environnement *trigonal plan*, générant trois liaisons  $\sigma$  et une liaison  $\pi$ .

Remarque : un cas particulier intéressant est celui des allènes dans lesquels un atome de carbone est environné de deux liaisons  $\pi$ , dans une représentation  $AX_2$ . La géométrie locale est donc linéaire.

Rappelons que les atomes de la deuxième ligne sont caractérisés par le remplissage progressif des sous-couches 2s (une case, ou une orbitale de type s) et 2p (trois cases, ou trois orbitales de type p). De manière imagée, l'atome de carbone mobilise l'unique orbitale 2s et deux des trois orbitales 2p pour former trois liens  $\sigma$ . Une orbitale atomique 2p reste disponible pour établir le lien  $\pi$ .

Définition : nous dirons que cet environnement  $AX_3E_0$  (3 liens et 0 doublet non-liant sur l'élément central A, ici l'atome de carbone) est lié à une hybridation  $sp^2$  de l'atome de carbone. Comprenons que le "mélange" d'une orbitale s avec deux orbitales p permet de générer trois (1 + 2 !) orbitales appelées *hybrides*.

Remarque : Cette vision de trois liaisons  $\sigma$  équivalentes est, on s'en doute, imparfaite, et l'hybridation définie comme une combinaison linéaire d'orbitales atomiques sur un même site n'est pas strictement dans le rapport 2 pour 1. Nous garderons cependant cette vision marquant une différence profonde avec le type d'hybridation rencontrée par exemple dans l'atome de carbone de la molécule de méthane  $CH_4$ ,  $sp^3$ .

### 3. Conséquences structurales

Structurellement, la présence de cette double liaison a une conséquence importante. Non seulement la libre rotation autour de la liaison est-elle interdite, mais les atomes (réduit à leurs noyaux, et donc supposés ponctuels) engagés dans la liaison double et les premiers atomes voisins sont coplanaires. On constate, et on peut montrer, que cette géométrie localement planaire correspond à un minimum d'énergie. Quantitativement, une rotation de  $90^\circ$  depuis la géométrie planaire requiert une énergie de 190 kJ/mol. Le blocage de cette libre rotation a des conséquences distinctes sur l'isomérisation des deux types de liaisons C=O et C=C :

- mentionnons d'abord que la planéité signalée ci-dessus conduit à deux sous-espaces, ou plus simplement à une face supérieure et à une face inférieure. Cette observation n'est pas sans conséquence.
- pour la double liaison C=C, il existe une isomérisation de configuration Z/E dans les alcènes ayant deux substituants différents sur chaque atome de carbone (voir Figure 3). Les deux isomères sont des *diastéréoisomères*. Ils ont des propriétés physiques et chimiques différentes.

Exemple : le Z but-2-ène et le E but-2-ène ont des températures d'ébullition de  $4^\circ\text{C}$  et  $1^\circ\text{C}$  respectivement. Le composé Z présente un moment dipolaire non nul. Un réseau de liaisons *inter*-moléculaires se met en place et conduit donc à une élévation de la température de changement d'état.

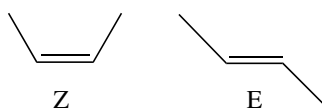


Figure 3: Isomérisation Z/E dans les alcènes. Les substituants sont classés suivant les règles usuelles de Cahn-Ingold-Prelog.

- partant d'une double liaison C=O, l'évolution vers un atome de carbone saturé est sensible à la face mobilisée pour la fixation d'un quatrième groupement. Avant même la pyramidalisation propre à un atome de carbone  $\text{sp}^3$ , les deux espèces sont évidemment images l'une de l'autre dans un miroir confondu avec le plan de la liaison. Une stéréochimie résultera avec la formation d'un mélange d'énantiomères (Figure 4). Les faces dites *prochirales* sont désignées *re* (*resp.* *si*) si le classement des substituants suivant les règles de Cahn-Ingold-Prelog (CIP) est dans le sens horaire (*resp.* anti-horaire).

Remarque : évidemment, le descripteur stéréogénique R ou S dépend de la priorité du dernier groupement fixé.

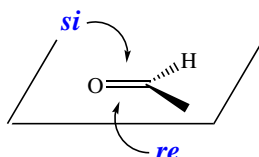


Figure 4: Suivant les règles CIP, définition des faces *prochirales* *re* et *si* de la liaison carbonyle C=O.

Quantitativement, signalons quelques caractéristiques de la double liaison :

- *énergétique* : l'énergie de la liaison C=C est d'environ 610 kJ/mol dans l'éthène. Elle est donc nettement plus forte que l'énergie d'une simple liaison C-C (350 kJ/mol), mais inférieure à deux fois l'énergie d'une simple liaison.
- *métrique* : signalons aussi que la longueur de la liaison carbone-carbone est diminuée (134 pm) par rapport à celle d'une liaison simple (154 pm).

#### 4. Réactivité liée à la double liaison C=C

La liaison  $\pi$  est riche en électrons, et possiblement polarisée avec un atome de carbone  $C^{\delta+}$  et un atome d'oxygène  $O^{\delta-}$ . Sa réactivité est liée à la polarisabilité (aptitude à voir son nuage électronique se déformer en présence d'un champ électrostatique) de la double liaison. Nous commencerons par examiner la réactivité de la liaison C=C, caractéristique de la famille des alcènes.

##### (a) addition électrophile sur les alcènes

La liaison  $\pi$  en tant que nucléophile peut réagir sur les acides halogénéux HX (*e.g.* HBr, acide bromhydrique). Expérimentalement, l'addition électrophile de HBr sur le méthylpropène conduit très majoritairement au 2-bromo-2-méthylpropane (voir Figure 5).

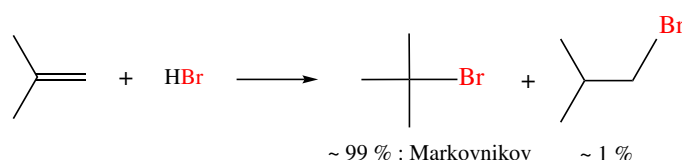


Figure 5: Addition à 25°C d'acide bromhydrique sur le méthylpropène. La réaction est régiosélective avec une orientation marquée vers le produit Markovnikov.

Cette régiosélectivité est manifeste et porte le nom de règle de Markovnikov.

*Règle de Markovnikov* : lors de l'addition d'un hydracide sur un alcène dissymétrique, l'atome d'hydrogène se fixe sur l'atome de carbone le moins substitué.

Comme évoqué dans le premier chapitre, la nature du contrôle, cinétique *vs.* thermodynamique, se pose. Dans l'exemple choisi, la constante thermodynamique à 25°C conduit à des proportions 20% et 80%. Cette observation exclut donc un contrôle thermodynamique et la réaction se trouve donc sous contrôle cinétique.

Essayons à présent de "démontrer" cette règle en rappelant que les groupements alkyles ont un effet inductif donneur (on parle aussi d'hyperconjugaison) et sont donc susceptibles de stabiliser un carbocation. L'étape cinétiquement déterminante de cette réaction est la formation du carbocation par *addition électrophile* d'un proton. Deux intermédiaires réactionnels, type carbocations, sont susceptibles d'être formés (voir chemin réactionnel Figure 6).

Le passage par le carbocation tertiaire (en bleu Figure 6, trois effets inductifs donneurs stabilisants), plus stable que le carbocation primaire (en rouge Figure 6) conduit en invoquant le postulat de Hammond à une énergie d'activation

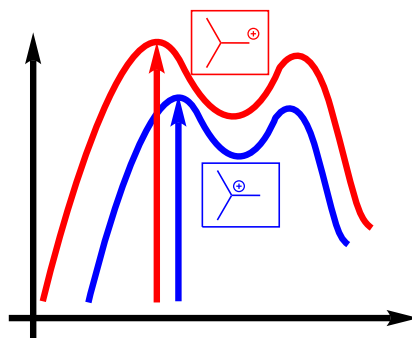


Figure 6: Profil cinétique associé à l'addition à 25°C d'acide bromhydrique sur le méthylpropène. La stabilité du carbocation (intermédiaires réactionnels encadrés et rouge et bleu) conditionne les énergies relatives des états de transition en invoquant le postulat de Hammond. Les énergies d'activation qui en résultent (flèches rouge et bleue) justifient la régiosélectivité observée, ou règle de Markovnikov.

plus petite. La cinétique se trouve favorisée par cette voie, ce qui permet d'interpréter la régiosélectivité, ou règle de Markovnikov.

Remarque sur l'hydroboration : une addition très similaire est l'hydratation, procédé industriel qui conduit à la formation des alcools. La préparation des alcènes peut être par conséquent réalisée par déshydratation des alcools, suivant la réaction inverse. L'hydratation suit la règle de Markovnikov alors que l'on pourrait exiger une régiosélectivité inverse. L'utilisation des organoboranes permet, après traitement à l'eau oxygénée de former les alcools suivant une régiosélectivité *anti-Markovnikov*. En effet, la réaction entre un composé éthylénique et  $\text{BH}_3$  (en général dimérisé sous forme de  $\text{B}_2\text{H}_6$ ) est régiosélective. L'atome de bore se fixe sur l'atome de carbone le moins substitué de la double liaison. On parle d'*hydroboration* de alcènes (voir Figure 7). Une propriété importante est la *stéréospécificité syn* de l'addition, les atomes de bore et d'hydrogène se fixant du même côté de la double liaison.

Dans une seconde étape, l'oxydation du borane par une solution basique de peroxyde d'hydrogène conduit à l'alcool suivant une régiosélectivité inverse de celle obtenue dans une réaction d'hydratation en milieu acide.

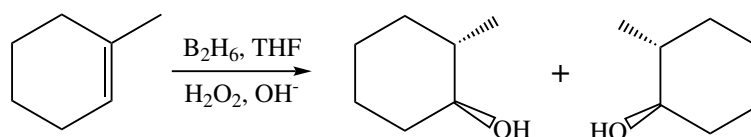


Figure 7: Hydroboration des alcènes: addition *syn*. Le bore, moins électronégatif que l'hydrogène, se fixe de façon régiosélective sur l'atome de carbone le moins substitué et le composé *anti-Markovnikov* est finalement obtenu.

(b) Halogénéation : *stéréospécificité anti*

Une réaction importante industriellement est la synthèse du dichloroéthane intermédiaire dans la préparation du PVC (polychlorure de vinyle). D'autre part,

la fixation de dibrome (liquide jaune) sur un alcène peut être utilisée comme test caractéristique de la présence d'alcène.

Expérimentalement, cette addition sur deux stéréoisomères rend compte d'abord d'un caractère diastéréosélectif, et finalement du caractère diastéréospécifique de la réaction (voir Figure 8). En effet, deux substrats diastéréo-isomères conduisent à des produits diastéréo-isomères, et l'on peut conclure à la fixation en *anti* des deux atomes de brome.

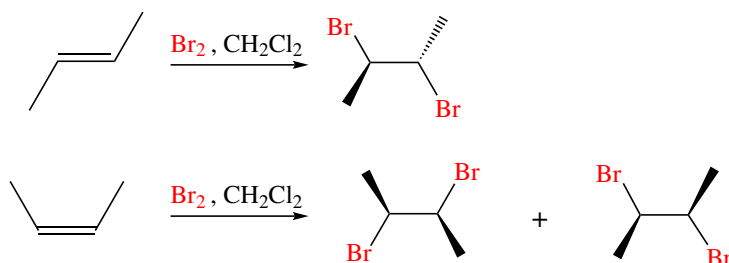


Figure 8: Addition de dibrome sur le (E)-but-2-ène et sur le (Z)-but-2-ène signalant les caractères stéréosélectif et stéréospécifique de la réaction de bromation. La bromation du diastéréoisomère E conduit presque exclusivement au (2R, 3S)-dibromo-2,3-butane (composé *méso*). Partant du diastéréoisomère Z, le mélange racémique obtenu est constitué des énantiomères (2R, 3R) et (2S, 3S).

Le mécanisme rendant compte de ces observations est proposé sur la Figure 9. Le caractère polarisable (capacité à voir son nuage électronique se déformer) de la molécule de dibrome est déterminant pour conduire au pont bromonium : il s'agit de l'étape cinétiquement déterminante.

Dans un second temps, l'attaque de l'ion bromure conduit à l'ouverture de l'ion bromonium. L'encombrement stérique impose une réactivité du côté opposé au pont. Comme les réactions sur les atomes de carbone sont équiprobables, un mélange racémique des dibromures énantiomères est obtenu. Ce mécanisme rend compte de la *stéréospécificité anti* de la réaction.

(c) Oxydation des alcènes : vers la fonction carbonyle

Deux méthodes courantes permettent de passer à à une fonction carbonyle. Cette réaction correspond à une oxydation qui peut être effectuée en présence d'oxydants usuels tels que le permanganate de potassium (à froid, ou à température ambiante), le tétroxyde d'osmium (réaction de Lemieux-Johnson), ou de l'ozone. La réaction conduit globalement à un clivage oxydant. Nous nous limitons ici à la réaction d'ozonolyse pour son intérêt dans la localisation des doubles liaisons dans les structures organiques. Il est fréquent de travailler en milieu réducteur (*e.g.* le métal réducteur Zn) pour isoler les produits aldéhydes et cétones.

Rappel : en milieu oxydant, les aldéhydes sont transformés en acides carboxyliques (alcools → aldéhydes → acides carboxyliques), d'où l'importance de travailler en milieu réducteur. La réaction présentée en Figure 10 procède en deux temps : traitement à l'ozone à froid (carbo-glace,  $-78^{\circ}\text{C}$ ), puis hydrolyse



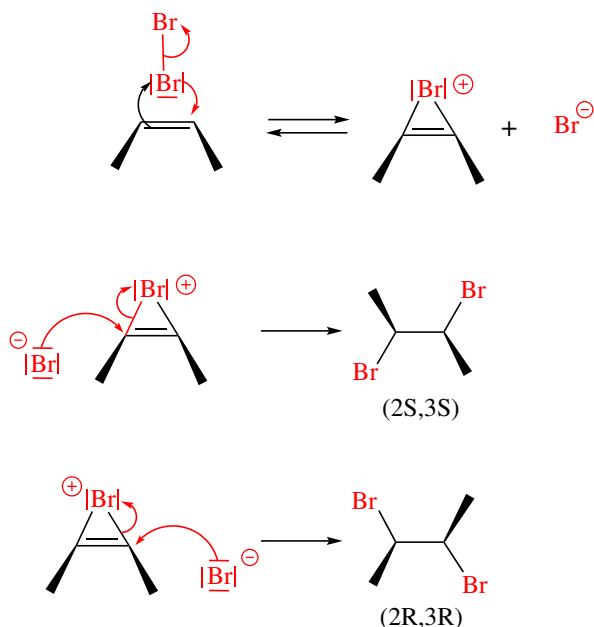


Figure 9: Mécanisme de bromation des alcènes, avec passage par un *pont bromonium*, étape cinétiquement déterminante. L'addition est stéréospécifique.

en milieu réducteur (Zn).

Remarque : la première étape conduit à la formation d'un composé appelé *ozonide* impliquant les trois atomes d'oxygène de l'ozone  $O_3$ .

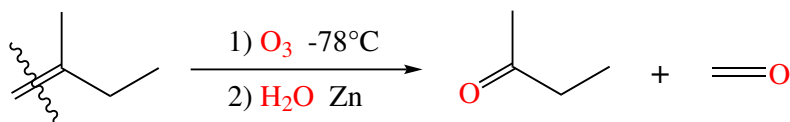


Figure 10: Bilan de l'ozonolyse ("coupure par l'ozone"). En fonction de la substitution de la double liaison, aldéhydes et cétones sont formés en milieu réducteur. La présence éventuelle d'aldéhyde est ensuite facilement identifiable (test à la liqueur de Fehling).

##### 5. Réactivité liée à la double liaison C=O

La dernière réaction présentée montre le passage possible d'une liaison C=C à une liaison C=O. Notons que l'oxydation, comme souvent, est clivante et le squelette carboné est modifié (coupure par l'ozone !).

Remarque: Nous verrons que la réaction inverse (*i.e.* passage d'une liaison C=O à une liaison C=C) est possible. Il s'agit de la réaction de Wittig.

Comme nous l'avons vu, deux classes de composés apparaissent :

- les *aldéhydes* (origine du nom : *alcool déshydrogéné*). L'atome de carbone porteur du groupe carbonyle est également lié à un atome d'hydrogène.

- les *cétones* dans lesquelles l'atome de carbone du groupe carbonyle est lié à des groupements alkyls.

Au contraire de la liaison C=C, la liaison carbonyle C=O est polarisée C<sup>+δ</sup> et O<sup>-δ</sup>. Une réactivité très différente de celle de la liaison C=C est donc attendue.

(a) Formation d'énol : tautomérie énol - cétone

Expérimentalement (par RMN, ou racémisation par voie catalytique), les composés carbonylés de type cétones évoluent et se trouvent engagés dans des équilibres. La réaction est catalysée par voie acide ou basique et fait apparaître intermédiairement un anion important, l'*énolate*, pour finalement conduire à l'*énol*. L'équilibre qui en résulte est appelé équilibre *énol-cétone* (ou *céto-énolique*), et appartient à une classe importante de réactions appelées *tautoméries*. L'énol et la cétone sont deux formes dites *tautomères* et l'équilibre implique la migration d'une "petite" entité, ici un proton H<sup>+</sup>. Le mécanisme de l'équilibre *céto-énolique* catalysé par voie basique est présenté sur la Figure 11. L'énolate qui apparaît est bien évidemment un excellent nucléophile.

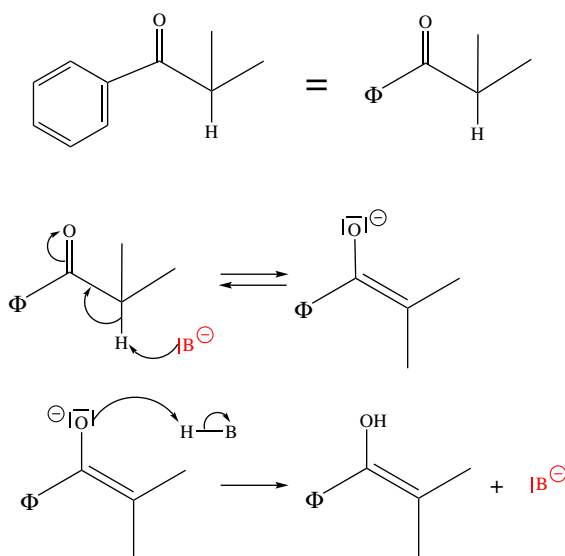


Figure 11: Mécanisme traduisant l'équilibre *céto-énolique* catalysé par voie basique. Remarquons la régénération de la base B<sup>-</sup>, catalyseur de la réaction.

De manière courante, l'équilibre est déplacé vers la forme cétone. Dans le cas de la propanone, le pourcentage d'énol est 10<sup>-6</sup>.

Remarque : l'intermédiaire réactionnel est appelé *énolate*, contraction de "alcène" et "alcoolate" (base conjuguée d'un alcool R-OH).

La formation d'énols met en évidence une réactivité comparable à celle des alcènes avec la présence d'une liaison C=C dans le squelette. Cette observation est à l'origine des réactions d'allongement de chaînes carbonées et d'une électrophilie de l'atome de carbone de liaison carbonyle.

(b) Formation de liaison carbone-carbone : aldolisation - cétolisation

L'aldolisation (cétoalisation) est une réaction d'addition entre deux aldéhydes (cétones). Cette réaction est très importante en synthèse organique puisqu'elle permet l'allongement de la chaîne carbonée par création de liaison carbone-carbone.

Remarque : le terme générique *aldol* est formé par la contraction des mots *aldéhyde* et *alcool*.

L'aldolisation peut être catalysée en milieu basique ou en milieu acide. Nous détaillons Figure 12 le mécanisme en catalyse basique qui passe par l'anion énolate évoqué précédemment. Notons à nouveau la régénération de l'ion hydroxyde, soulignant son rôle de catalyseur.

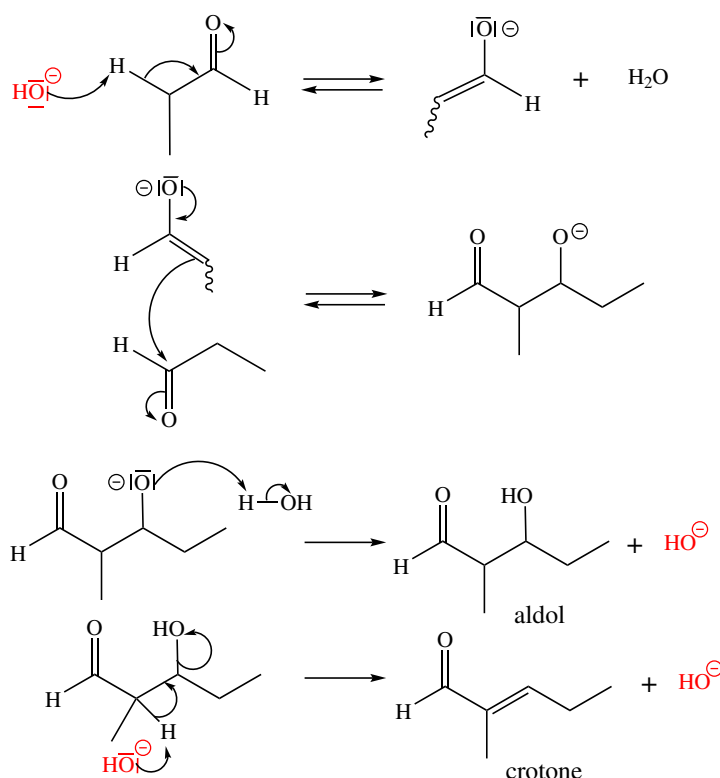


Figure 12: Mécanismes d'aldolisation et de crotonisation catalysées par voie basique. Cette réaction est importante dans la préparation des composés  $\alpha, \beta$ -insaturés.

Remarque : Pour l'aldol comme pour le cétoal, la fonction alcool est séparée du groupe carbonyle par trois liaisons simples.

La réaction d'aldolisation se poursuit fréquemment par déshydratation de l'aldol pour conduire aux  $\alpha$ -étones, ou composés  $\alpha, \beta$ -insaturés, très utiles en synthèse. Cette réaction catalysée par voies acide et basique est appelée *crotonisation*. Cette deuxième étape consiste en une élimination d'une molécule d'eau et appartient à la classe des réactions d'élimination. Ces dernières peuvent être monomoléculaire *E1*, ou bimoléculaire *E2*.

Remarque importante : la Figure 13 donne les deux mécanismes fréquents d'élimination  $E1$  et  $E2$ . Nous n'aborderons pas le cas de l'élimination concertée  $E1cB$  (passage par un carbanion). L'élimination  $E1$  procède en deux étapes en passant par un carbocation, le même que celui rencontré dans la substitution nucléophile  $S_N1$  qui lui devient compétitive. La formation de cette espèce requiert un bon nucléofuge ( $I^-$  Figure 13) et la stabilisation de l'intermédiaire carbocation. La deuxième étape conduit à l'alcène le plus substitué : on parle de la règle de Zaitsev.

Au contraire, l'élimination  $E2$  se déroule en une seule étape, le proton et le nucléofuge étant en positions *antipériplanaire*s (ou *anti*). La réaction est stéréospécifique.

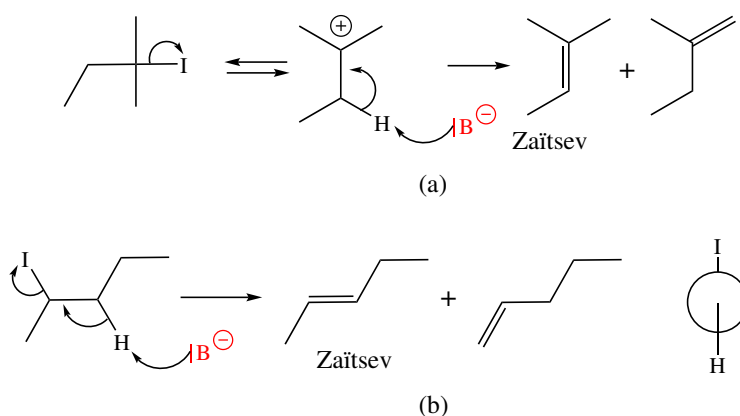


Figure 13: Mécanismes d'élimination  $E1$  (a), et  $E2$  (b) avec la projection de Newman pour souligner la position *anti* du proton et du nucléofuge.

Par similitude, la réaction de céto-lisation est une réaction d'addition entre deux cétones. Elle conduit à un équilibre très peu déplacé vers le *cétol*. L'utilisation d'un extracteur de Soxhlet permet de déplacer l'équilibre en éliminant l'eau qui se forme lors de la condensation.

(c) Formation d'hémiacétals et d'acétals

L'électrophilie de l'atome de carbone de la liaison carbonyle le conduit à réagir avec d'autres nucléophiles tels que les alcools. Cette réaction de condensation conduisant à un *hémiacétal* ou un *acétal* joue un rôle important dans la protection des fonctions chimiques. Dans le milieu naturel, elle permet d'expliquer la forme cyclique des oses de formules générales  $C_nH_{2n}O_n$  ( $n$  est le plus couramment égale à 3, 5 ou 6).

Remarque : Les oses qui possèdent une fonction aldéhyde sont appelés *aldoses* alors que les *cétooses* portent une fonction cétone. La nomenclature et la représentation usuelle des sucres (représentation de Fisher) ne sont pas l'objet de ce cours même si certains aspects seront abordés.

Exemples : le glucose est un aldose, alors que le fructose est un cétose (voir Figure 14). Remarquons la présence de plusieurs carbones asymétriques.

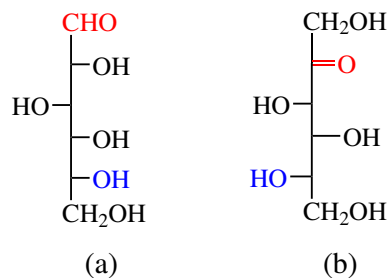


Figure 14: Deux hexoses (oses possédant 6 atomes de carbone) courants : (a) le D-glucose de la famille des aldoses, (b) le L-fructose de la famille des cétooses. Dans cette représentation, dite représentation de Fisher, les liaisons horizontales (*resp.* verticales) signalent des substituants *au dessus* (*resp.* *au dessous*) du plan. On distingue les séries D (*à droite*) et L (*à gauche*) et en fonction de la position du dernier groupement hydroxyle (le plus éloigné de la fonction aldéhyde ou cétone, en bleu dans cette représentation).

La réaction entre un alcool et un aldéhyde conduit à un *hydroxyacétal*. Avec une cétone on obtient un *hydroxycétal*. La transformation conduit à un équilibre pour lequel les produits sont défavorisés. L'électrophilie de l'atome de carbone peut être activé en milieu acide, par ajout d'acide paratoluène sulfonique (non oxydant par rapport à l'acide sulfurique). Une catalyse basique est également possible, et procède par la déprotonation de l'alcool que nous détaillerons ultérieurement. Le mécanisme par catalyse acide est détaillé sur la Figure 15. Remarquons que les deux faces du groupe carbonyle sont prochirales et les isomères obtenus différents, possiblement, par la configuration d'un carbone asymétrique. De tels composés sont appelés *épimères*. En particulier, les aldoses comme les cétooses sont le siège d'hémiacétalisations intramoléculaires et conduisent à des épimères nommés *anomères*.

L'exemple donné sur la Figure 16 illustre l'utilisation de l'acétalisation à partir d'un diol comme protection sur une molécule réactive (formation d'un acétal cyclique).

(d) Réaction avec les organomagnésiens

Rappelons que les organomagnésiens, composés organométalliques (existence d'une liaison métal-carbone) découverts par V. Grignard sont des composés très réactifs. Le premier composé organomagnésien est issu de la réaction de l'iodure d'isobutyle avec le magnésium dans de l'éther (voir Figure 17) Cette réactivité est directement liée à la différence d'électronégativité entre le magnésium (1,3) et le carbone (2,5) et est à l'origine de ce qui est appelé "*inversion de polarité*" ou "*umpolung*". En effet, un atome de carbone formellement  $C^{\delta-}$  est assez inusuel en chimie organique.

*Remarque* : Au cours de la synthèse, l'ajout de composé monohalogéné peut naturellement conduire à une réaction entre un électrophile ( $R^{\delta+}-X$ ) et un nucléophile ( $R^{\delta-}-MgX$ ) appelée *couplage de Wurtz* sur la Figure 18).

La liaison carbonyle présente un carbone électrophile, site d'attaque d'un nucléophile tel que l'atome de carbone d'un organomagnésien. Ces derniers réagis-

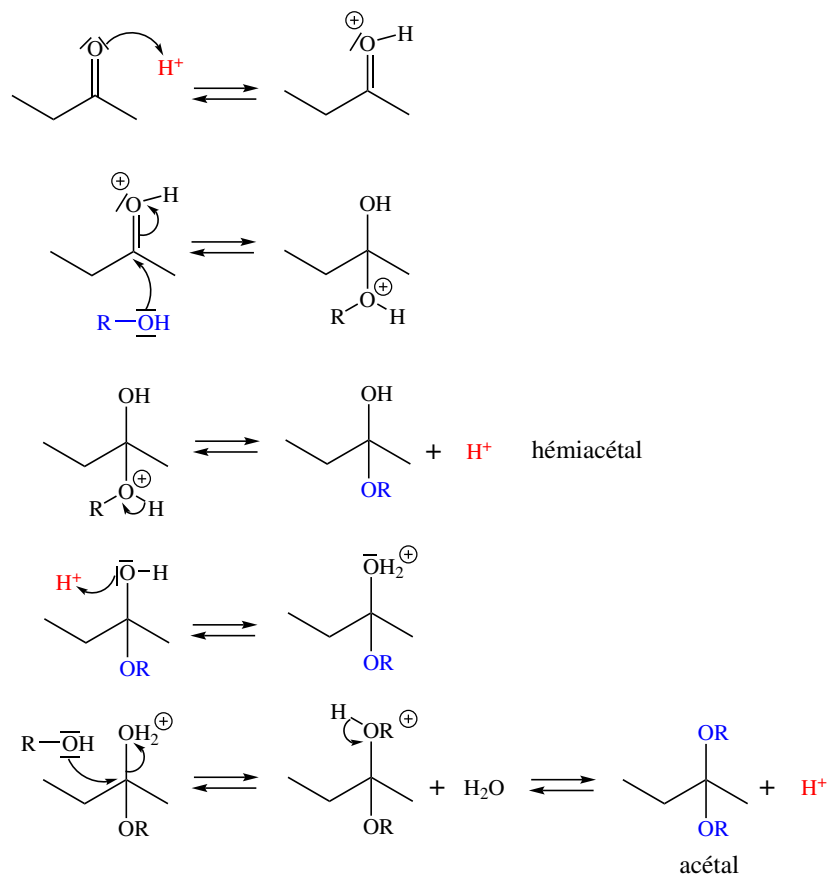


Figure 15: Mécanismes d'hémiacétalisation et d'acétalisation par catalyse acide. Le carbocation formé après l'hémiacétalisation est stabilisé par effet mécomère donneur de l'alkoxy OR. Le bilan de l'acétalisation est l'addition de deux molécules d'alcool et l'élimination d'une molécule d'eau.

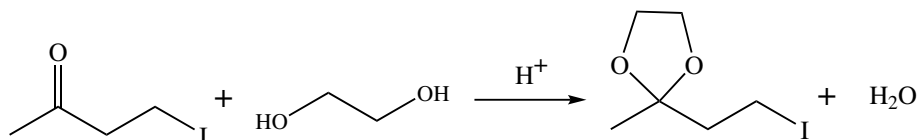


Figure 16: Protection de la fonction carbonyle par acétalisation avec le diol éthane-1,2-diol. La réaction est favorisée entropiquement par rapport à l'acétalisation usuelle qui utilise deux molécules d'alcool.

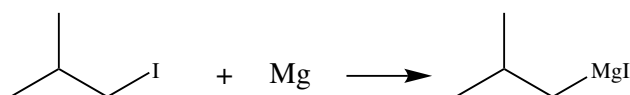


Figure 17: Synthèse d'un magnésien à partir d'un dérivé monohalogéné.

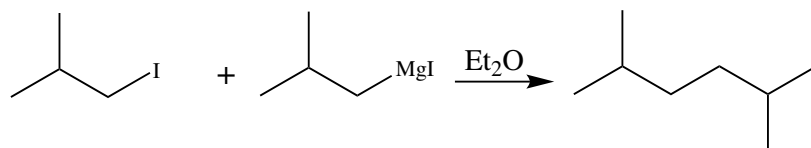


Figure 18: Couplage de Wurtz. Réaction limitée si l'ajout du dérivé halogéné est effectué en goutte à goutte.

sent donc sur les cétones et les esters. On retiendra que deux molécules d'organomagnésien réagissent successivement avec l'ester. Après hydrolyse acide, un alcool tertiaire est généré (voir Figure 19). Intermédiairement, un carbonyle est formé dont la réactivité est connue. La dernière étape est l'hydrolyse acide qui permet également de finir la consommation des produits si l'organomagnésien a été synthétisé *in situ*.

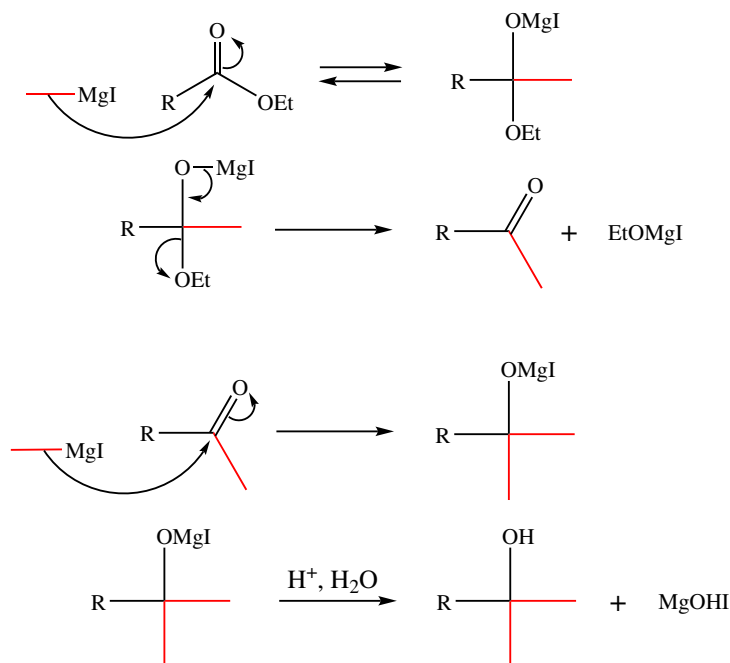


Figure 19: Addition d'un organomagnésien sur un ester. Deux molécules d'organomagnésien réagissent successivement sur l'ester pour former un alcool tertiaire.

(e) Propriétés rédox de la liaison carbonyle

Dans une stratégie de synthèse, la liaison carbonyle peut être réduite à différents stades. Un milieu réducteur et un réactif protogène (source de protons) sont nécessaires pour effectuer cette réaction.

- réduction en alcool : la réaction utilise une classe importante de composés appelés *hydrures*. Formellement, c'est l'espèce  $\text{H}^-$  qui joue le rôle de nucléophile puissant, alors que l'atome de carbone de la liaison carbonyle électrophile ne requiert aucune activation. L'utilisation d'hydrures alcalins tels que  $\text{LiH}$  ne semble pas judicieuse puisque l'ion  $\text{H}^-$  manifeste davantage un caractère basique. En revanche, dans les complexes d'hydrures d'aluminium  $\text{LiAlH}_4$  ou de bore  $\text{NaBH}_4$ , l'hydrogène est lié par une liaison covalente polarisée. Les anions  $\text{AlH}_4^-$  et  $\text{BH}_4^-$  plus gros et polarisables exaltent la nucléophilie de l'hydrure  $\text{H}^-$ . Signalons que  $\text{NaBH}_4$  est beaucoup moins réactif que  $\text{LiAlH}_4$ . Dans l'exemple donné sur la Figure 20, le groupe nitro du substrat n'est pas touché alors que  $\text{LiAlH}_4$ , plus puissant, le réduirait également.
- réduction en méthylène : la réaction de Clemmensen consiste à traiter le composé carbonyle par un amalgame de zinc en milieu acide. Les électrons sont

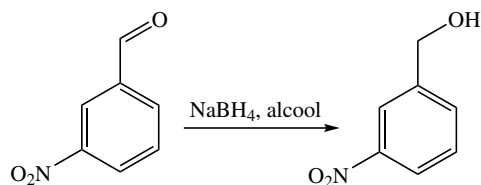


Figure 20: Réduction d'un aldéhyde en alcool par le boro-hydrure de sodium  $\text{NaBH}_4$  moins puissant que l'hydrure de lithium et d'aluminium  $\text{LiAlH}_4$ .

fournis par le métal réducteur et l'acide alimente en protons (voir Figure 21).

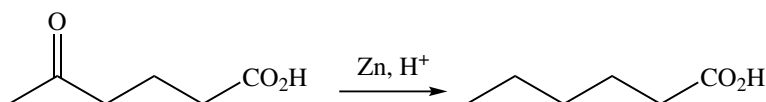


Figure 21: Réduction de Clemmensen de la fonction carbonyle en méthylène. Remarquons que la fonction acide carboxylique n'est pas touchée.

Une autre voie possible, réduction de Wolff-Kishner, utilise l'hydrazine  $\text{N}_2\text{H}_4$  en milieu basique. La réaction conduit au dégagement de diazote  $\text{N}_2$ . Cette alternative est importante puisqu'un dérivé de l'hydrazine, la dinitro-2,4-phénylhydrazine (2,4-DNPH), est utilisé comme test caractéristiques des aldéhydes et des cétones (voir Figure 22). Par ajout du composé carbonyle à une solution de 2,4-DNPH dans un mélange d'acide sulfurique et de méthanol, un précipité de couleur jaune-orangé apparaît progressivement.

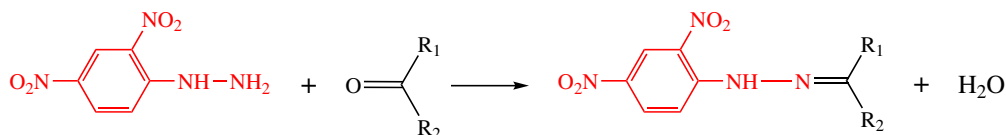


Figure 22: Test à la dinitro-2,4-phénylhydrazine (ou 2,4-DNPH, en rouge sur la figure) conduisant à la réduction de la liaison carbonyle et la formation d'une *imine* ( $\text{C}=\text{N}$ ). Un traitement basique conduit au dégagement de diazote  $\text{N}_2$  et au groupement méthylène.

## 6. Retour aux alcène depuis les carbonyles : réaction de Wittig

Cette réaction permet de réduire une fonction  $\text{C}=\text{O}$  en liaison  $\text{C}=\text{C}$  et doit être vue comme la réaction inverse de l'ozonolyse. Dans la recherche de composés pentavalents de l'azote et du phosphore, la formation de liaison carbone-azote ou carbone-phosphore a été initié par G. Wittig (prix Nobel de Chimie en 1979). Les composés décrits sur la Figure 23 sont appelés *ylure d'azote* et *ylure de phosphore* (ou *phosphorane*).



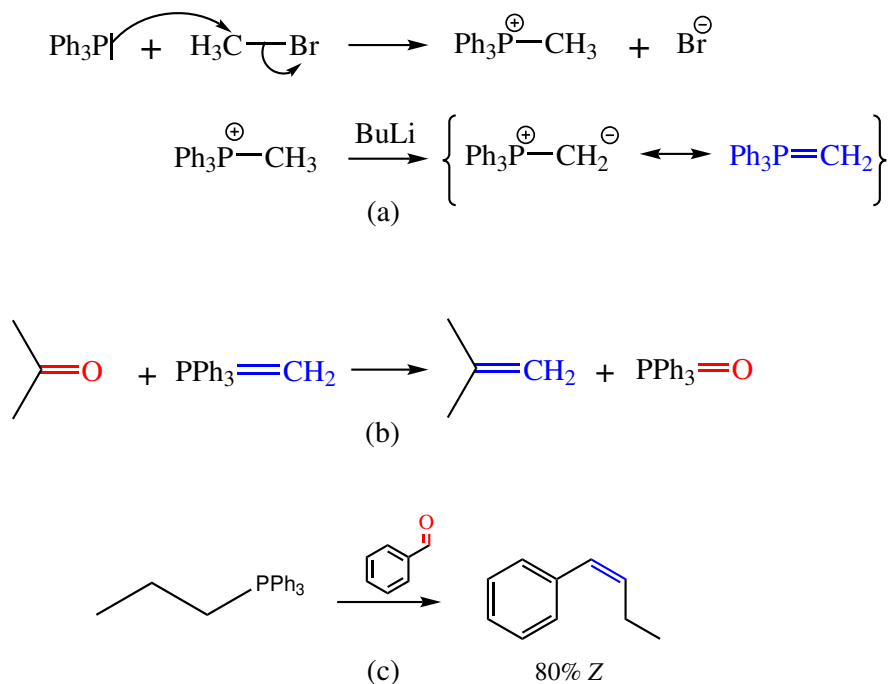


Figure 23: Réaction de Wittig. (a) Préparation de l'ylure de phosphore à partir du sel de phosphonium. (b) Schéma général de passage de C=O à C=C. (c) Exemple avec une stéréosélectivité qui dépend de la stabilité de l'ylure formé. Le mécanisme détaillé qui permet de rendre compte de cette sélectivité sera exploré ultérieurement.

En pratique, un organo-lithien (typiquement le buthyl-lithium BuLi, base forte) réagit sur un sel de phosphonium (typiquement  $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_3$ ) pour former l'ylure. Un carbanion très nucléophile est ainsi produit. Celui-ci réagit ensuite sur le carbonyle pour former un alcène (voir Figure 23). Le bilan est bien la transformation d'une liaison C=O en liaison C=C.

Remarque : la formation du précipité  $\text{PPh}_3=\text{O}$  déplace l'équilibre.

### III. Alcools et amines

#### 1. Composés monosubstitués

Une classe importante de composés en chimie organique est celle des composés monosubstitués noté RX. Plus réactifs que leurs homologues alcanes, ces derniers serviront de référence dans l'énoncé des propriétés et de la réactivité. Un atome de carbone est alors lié à au moins un hétéroatome X (atome d'halogène,  $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ) ou un groupe fonctionnel ( $\text{X} = \text{OH}, \text{NH}_2$ ). Intéressons-nous brièvement à la première famille, la deuxième étant l'objet de la suite de ce chapitre.

Les halogènes plus électronégatifs que le carbone conduisent à une liaison C-X polarisée, qui peut être rompue. Le résultat de cette rupture est la formation d'un *carbocation* de géométrie plane. Celui-ci de nature électrophile peut évoluer de dif-

férentes manières. Les caractéristiques des espèces carbocations sont les suivantes :

- *planéité* : le carbocation, dans un environnement  $AX_3$ , est plan (Figure 24 (a)). Les deux faces sont donc équiprobables en terme de réactivité face à un nucléophile.

Remarque : la planéité d'une espèce est souvent le résultat d'une observation d'une mesure expérimentale, en dehors de toute simulation qu'offre la chimie quantique. Dans le cas présent, si les trois substituants sont différents et qu'un nucléophile lui aussi différent se présente (voir Figure 24 (b)), la présence d'un mélange racémique (sans activité optique expérimentalement) permet de démontrer cette planéité.

- *stabilité* : la nature et le nombre de substituants modifie la stabilité relative des carbocations. On retiendra que  $C^{III} > C^{II} > C^I$  (voir Figure 24 (c)) par nombre croissant d'effets donneurs des groupements alkyles.

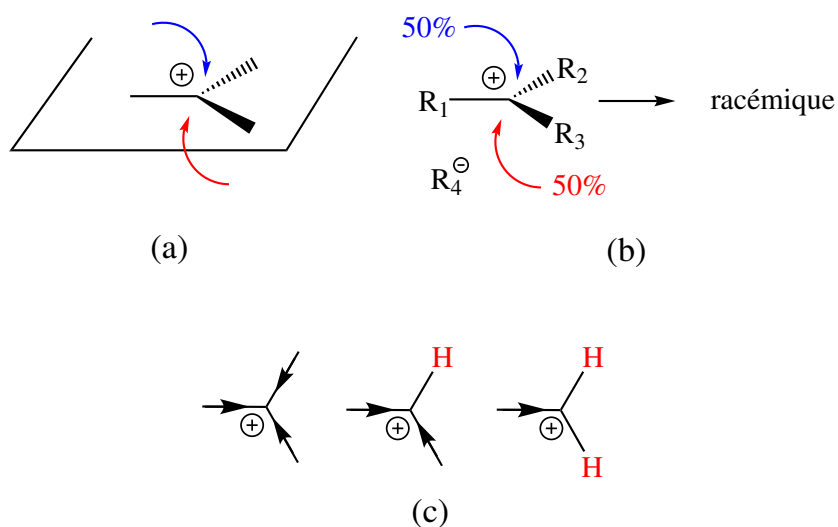


Figure 24: Caractéristiques des carbocations. (a) planéité des carbocations conduisant à un mélange racémique. (b) Attaque équiprobable d'un nucléophile  $R_4^-$  sur les deux faces du carbocation. (c) Stabilisation relative des carbocations liés au nombre de groupements inductifs donneurs.

## 2. Quelques exemples de composés courants

Les amines sont des composés azotés qui dérivent formellement de l'ammoniac  $NH_3$  par remplacement d'un ou plusieurs atomes d'hydrogène par des groupes carbonés. Les bases de l'ADN sont des dérivées respectivement de la pyrimidine et de la purine (voir Figure 25), jouant un rôle essentiel dans le monde vivant.

La caféine (Figure 26) extraite du café et du thé est un alcaloïde dont l'activité biologique marquée est connue.

Enfin, certaines amines possèdent des odeurs marquées, produits de décomposition de composés naturels (voir Figure 27).

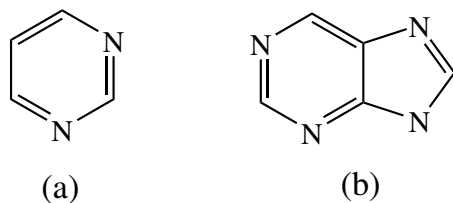


Figure 25: (a) pyrimidine et (b) purine dont les dérivées forment les bases des acides nucléiques.

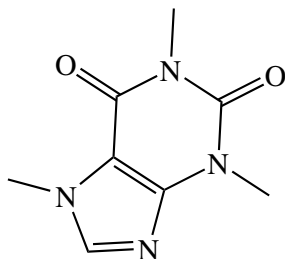


Figure 26: Structure d'un alcaloïde courant, la caféine extraite du café ou du thé.

De la même manière, les alcools sont des composés fréquemment rencontrés, aux propriétés fonctionnelles et odorantes très variables (voir Figure 28). La fonction alcool est présente dans les sucres et donnent lieu à des réactions d'hémiacétalisation intramoléculaires.

### 3. Acido-basicité

Les alcools comme les amines sont des composés possédant des propriétés acido-basiques. La présence d'un élément électronégatif (oxygène ou azote) possédant au moins un doublet non-liant confère un caractère amphotère à ces espèces. Il existe cependant une différence profonde entre les alcools et les amines. Les premiers peuvent être déprotonnés en quantités faibles dans l'eau pour former des *alcooates*, alors que les amines sont des acides très faibles dans l'eau. Leurs bases conjuguées appelées *amidures* sont utilisées pour déprotoner typiquement les alcools. Mentionnons le diisopropylamidure de lithium  $(iPr)_2N^-Li^+$ , couramment nommé LDA, un amidure fréquemment utilisé du fait de sa faible nucléophilie (base encombrée) et de sa solubilité en milieu organique. Le pKa du couple impliquant le LDA et son acide conjugué, amine secondaire, ainsi que ceux d'autres couples acide/base sont donnés dans le Tableau 1.

Les alcools ne manifestent guère de propriétés acido-basiques dans l'eau. Difficilement déprotonés, ils peuvent réagir cependant avec l'acide sulfurique et ainsi permettre le départ d'une molécule d'eau (nucléofuge). Des valeurs de pKa sont données dans le Tableau 2. Signalons la faible valeur du pKa du couple phénol/phénate,

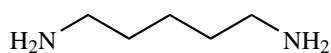


Figure 27: Structure de la cadavérine issue de l'hydrolyse de certaines protéines lors de la putréfaction de plantes ou de cadavres d'animaux.

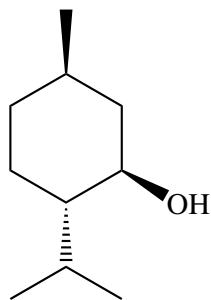


Figure 28: Structure du menthol. Signalons la présence de trois atomes de carbone asymétrique.

$\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$	$\text{CH}_3^+\text{NH}_2/\text{CH}_3\text{NH}_2$	$\text{PhNH}_3^+/\text{PhNH}_2$	$(^i\text{Pr})_2\text{NH}/(^i\text{Pr})_2\text{N}^-$
9,2	10,6	4,6	36

Table 1: pKa en solution aqueuse des différents couples impliquant une amine. L'acide conjugué de l'amine est appelé *ion aminium*.

interprétable par une stabilisation de la base conjuguée par des formes mésomères.

Remarque : la capacité de la forme acide à évoluer vers la forme basique permet d'apprécier le pKa d'un couple acido-basique. Tout effet stabilisant la base conjuguée conduira à une diminution du pKa. Les effets de solvatation doivent également être pris en compte.

$\text{MeOH}/\text{MeO}^-$	$^i\text{PrOH}/^i\text{PrO}^-$	$^t\text{BuOH}/^t\text{BuO}^-$	$\text{PhOH}/\text{PhO}^-$	$^i\text{PrOH}_2^+/^i\text{PrOH}$
16	18	19	10	-2,4

Table 2: pKa en solution aqueuse des différents couples impliquant un alcool. La base conjuguée de l'alcool est appelée *alcoolate*.

#### 4. Oxydo-réduction

Les alcools sont sensibles à l'oxydation. La réaction est exothermique. Les oxydants courants les plus classiques impliquent des dérivés de métaux de transition tels que  $\text{CrO}_3$  (réactif de Jones) et  $\text{KMnO}_4$  (permanganate de potassium). La réaction dépend de la classe de l'alcool :

- les alcools primaires sont oxydés en aldéhydes, voire en acides carboxyliques en fonction des conditions expérimentales.
- les alcools secondaires sont transformés en cétones (voir un exemple sur la Figure 29)
- les alcools tertiaires ne sont pas oxydés.

Dans le milieu naturel, la vitesse d'oxydation des alcools est augmentée par des enzymes appelées *alcool-déshydrogénases*.

#### 5. Nucléophilie des amines et des alcools

Nous avons évoqué le comportement basique des amines et des alcools. Assurément, la nucléophilie de l'hétéroatome (O ou N) engage les alcools et les amines dans des

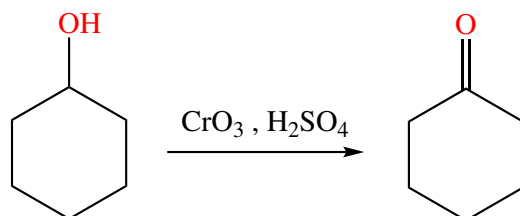


Figure 29: Oxydation par le réactif de Jones du cyclohexanol (alcool secondaire) en cyclohexanone (cétone).

réactions de *substitutions nucléophiles*. Pour les alcools, la formation de l'alcoolate est en général réalisée afin d'exalter la nucléophilie de l'atome d'oxygène.

(a) Réaction d'acylation : formation des amides et esters

Cette réaction consiste en l'insertion d'un groupement  $\text{RCO}^-$  et est utilisée pour protéger la fonction acide carboxylique  $\text{RCOOH}$ . Le mécanisme est celui d'addition-fragmentation sur un dérivé d'acide  $\text{RCOCl}$  en présence de pyridine qui joue le rôle de catalyseur (voir Figure 30). Le dérivé d'acide est préparé à partir de l'acide carboxylique correspondant et d'un agent halogénant (exemples :  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{PBr}_3$ ). Notons que l'amide formé (Figure 30 (a)) peut faire apparaître une liaison importante dans le milieu naturel, la *liaison peptidique* ( $\text{R}' = \text{H}$  ou  $\text{R}'' = \text{H}$ ). Cette liaison s'établit entre les acides aminés pour former les protéines du milieu naturel.

Remarque : on parle souvent de la planéité de la liaison peptidique. Il faut comprendre que les noyaux des six éléments sont dans un même plan. La forme mésomère justifiant cette planéité fait apparaître une double liaison  $\text{C}=\text{N}^+$ , analogue de la liaison  $\text{C}=\text{C}$  caractéristique des alcènes ( $\text{N}^+$  et  $\text{C}$  sont isoélectroniques !).

(b) Perméthylation et élimination d'Hofmann. Synthèse de Williamson des éthers  
A nouveau, remarquons la grande similitude de la réaction impliquant un halogénoalcane  $\text{RX}$  et une amine ou un alcool (dans sa forme basique alcoolate). La nucléophilie de l'hétéroatome conduit à une réaction de substitution de type  $\text{S}_{\text{N}}2$  sur l'halogénoalcane (Figure 31).

Remarque : les dérivés halogénés utilisés sont en général primaire ou secondaire, sinon l'élimination avec formation d'alcène devient concurrente.

Dans le cas des alcools, la réaction dite synthèse de Williamson conduit aux éthers.

Dans le cas des amines, la réaction en présence d'iodo-méthane en excès se poursuit jusqu'à saturation des sites possibles de l'amine et formation d'un ion ammonium. Les ions ammonium quaternaires  $\text{Me}_3\text{NR}^+$  peuvent alors subir une réaction d'élimination en présence d'oxyde d'argent  $\text{Ag}_2\text{O}$ .

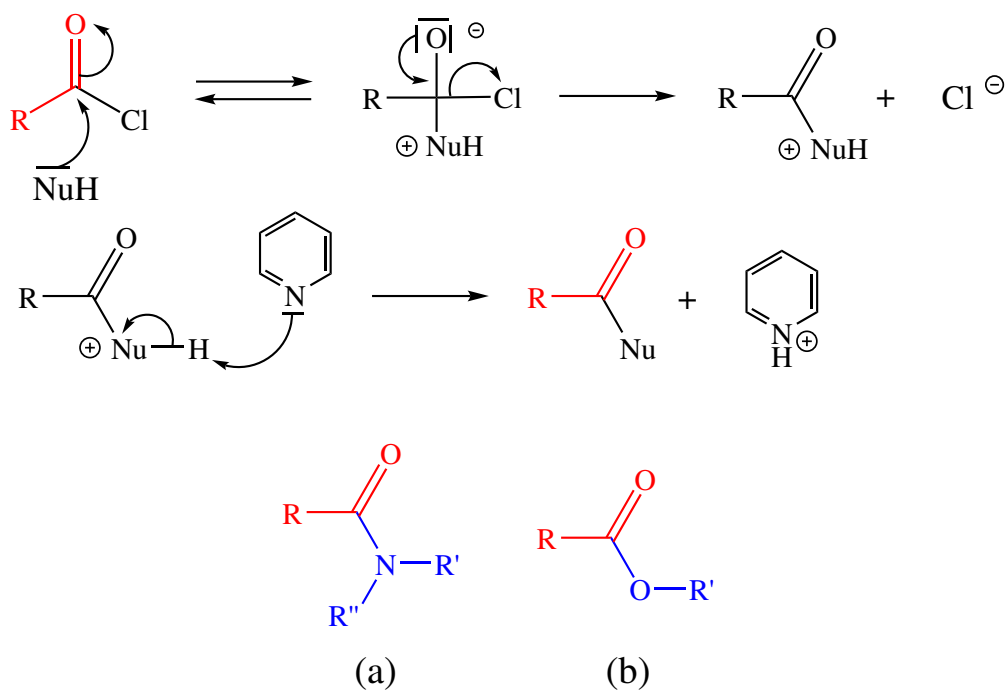


Figure 30: Réaction d'acylation sur une amine ou un alcool (nucléophile noté NuH). En présence de pyridine, la déprotonation conduit aux fonctions (a) amides, et (b) esters. Ces fonctions sont peu réactives et peuvent être mises à profit dans la protection des acides carboxyliques.

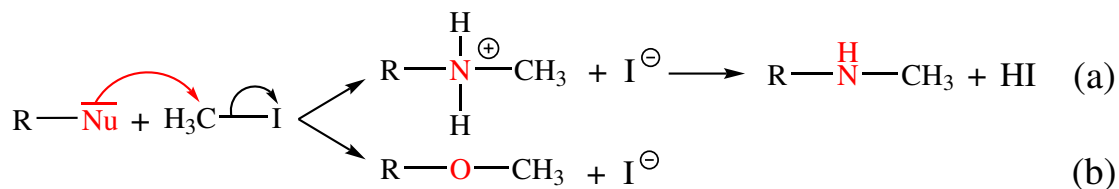


Figure 31: Réaction type  $S_N2$  sur les amines (voie (a)) et les alcools (sous forme alcoolates, voie (b)) utilisant comme substrat l'iodure de méthyle (composé monohalogéné primaire). Dans le cas des amines, la réaction peut se poursuivre jusqu'à saturation en groupements méthyles.

Remarque :  $\text{Ag}_2\text{O}$  est une source d'hydroxyde  $\text{OH}^-$  alors que l'ion  $\text{Ag}^+$  forme un précipité avec les ions iodures  $\text{I}^-$ .

L'élimination d'Hofmann dont le mécanisme est donné sur la Figure 32 conduit à la double liaison la moins substituée. Cette observation s'explique par le fait que  $\text{NMe}_3$  est un mauvais nucléofuge. Du coup, la régiosélectivité est gouvernée par la disponibilité de l'atome d'hydrogène sur le carbone en  $\beta$ .

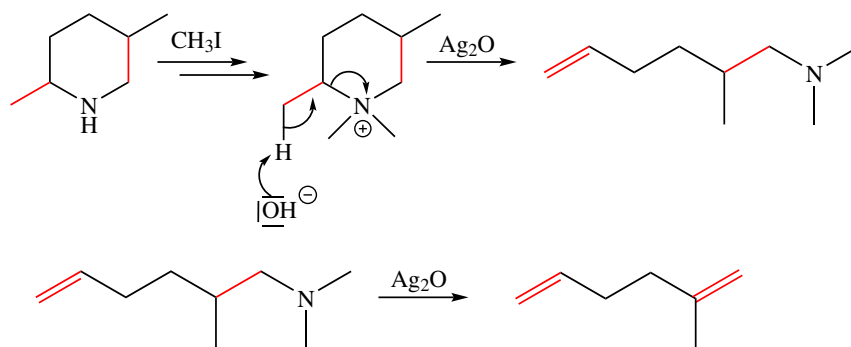


Figure 32: Perméthylation, puis élimination d'Hofmann conduisant à l'alcène le moins substitué dans la première étape. La réaction est répétée pour finalement conduire à un diène.

(c) Réaction avec les carbonyles : hémiacétal, hémiaminal, imines

Nous avons déjà rencontré la réaction d'addition d'un alcool sur un aldéhyde ou une cétone (voir Figure 15). L'addition nucléophile des amines primaires ou secondaires sur une fonction carbonyle conduit à un *hémiaminal* (analogue de l'hémiacétal, voir Figure 33). Cette espèce évolue vers l'*ion iminium* qui dans le cas d'une amine primaire subit le réarrangement et finalement conduit à l'*imine*.

Remarque : l'imine ( $\text{C}=\text{N}$ ) est l'analogue azoté du composé carbonylé ( $\text{C}=\text{O}$ ).

Rappelons que la dernière étape n'est possible que pour une amine primaire. Dans le cas d'une amine secondaire, l'ion iminium peut évoluer en *énamine* (Figure 34 (a)), analogue de l'énol pour les alcools. Enfin certaines énamines sont en équilibre avec la forme imine, dans une tautomérie en tout point analogue à la tautomérie énol-cétone (Figure 34 (b)).

Application : le passage par l'énamine permet d'activer l'atome de carbone en  $\beta$  et ainsi d'orienter une réaction d'alkylation des carbonyles (voir Figure 35). Cette stratégie est courante en synthèse organique et met en évidence l'utilisation réversible de fonctions dans la préparation d'objets ciblés.

## 6. Addition nucléophile

Les imines formées sont sensibles aux additions nucléophiles. La liaison  $\text{C}=\text{N}$  est polarisée et tout comme pour la liaison  $\text{C}=\text{O}$ , l'atome de carbone est un site électrophile. Le mécanisme est en tout point semblable à ceux développés précédemment (addition nucléophile sur une fonction carbonyle, acétalisation).

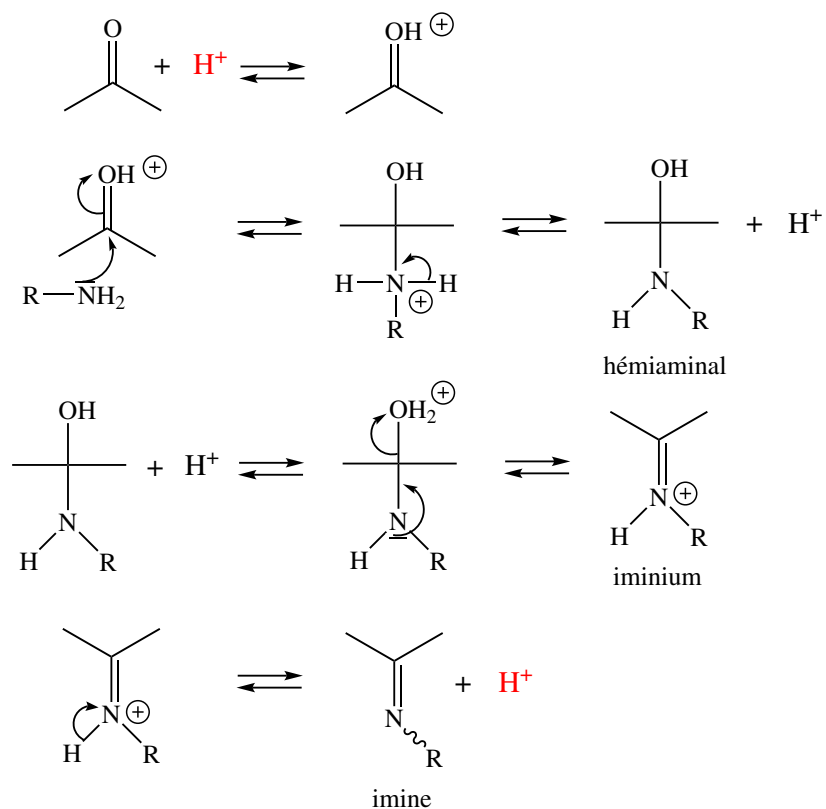


Figure 33: Addition nucléophile d'amines sur une liaison carbonyle en catalyse acide. La dernière étape qui conduit aux *imines* n'est possible que pour les amines primaires.

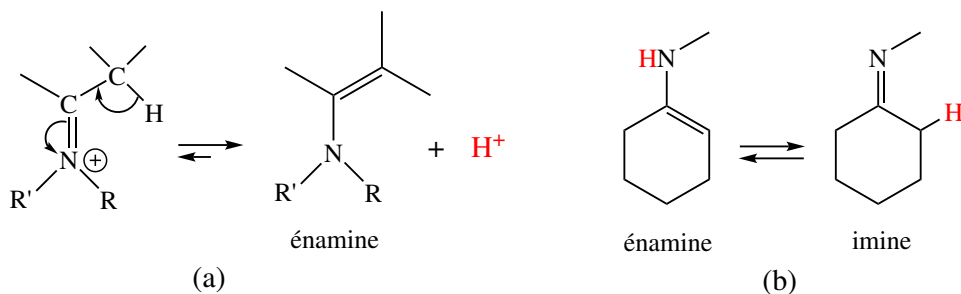


Figure 34: (a) Évolution de l'ion iminium d'une amine secondaire vers l'*énamine*. (b) Tautomérie *énamine-imine*.



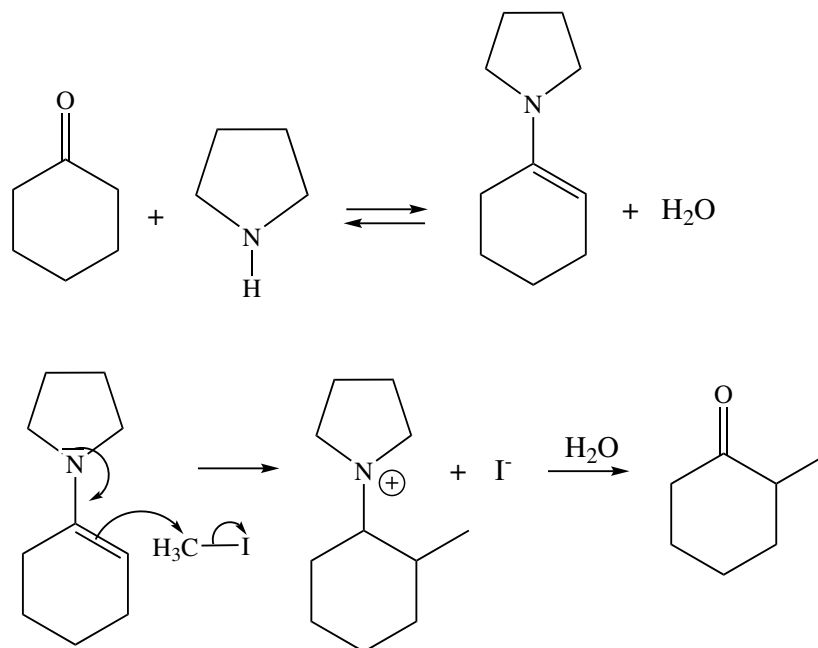


Figure 35: Synthèse d'une cétone alkylée. La formation de l'énamine permet d'activer la nucléophilie de l'atome de carbone en  $\beta$ . La dernière étape permet de régénérer la fonction carbonyle.

Ces éléments de cours ne visent à aucune exhaustivité mais davantage à une mise en parallèle de groupes fonctionnels dans leur réactivité. Les choix ont permis d'introduire des classes importantes de réaction et leur mise à profit dans la préparation de nouvelles fonctions et/ou de l'allongement de chaînes. La boîte à outils du chimiste organicien dépasse très largement le cadre ici présenté.