

TOUT EN  
FICHES

MÉMO VISUEL DE

# CHIMIE ORGANIQUE

3<sup>e</sup> ÉDITION

Sous la direction de Jacques Maddaluno  
Directeur de recherche au CNRS (université de Rouen Normandie)

Véronique Bellosta  
Professeure à l'École supérieure de physique et de chimie industrielles de la ville de Paris (ESPCI)

Isabelle Chataigner  
Professeure à l'université de Rouen Normandie

François Couty  
Ancien professeur à l'université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines

Anne Harrison-Marchand  
Maître de conférences à l'IUT de Rouen

Marie-Claire Lasne  
Professeure retraitée de l'université de Caen Normandie

Chrystel Lopin-Bon  
Professeure à l'université d'Orléans

Jacques Rouden  
Professeur à l'ENSICAEN

**DUNOD**

Uniformisation des illustrations et mise en page des fiches :  
Bernadette Coléno  
Direction artistique : Élisabeth Hébert  
Conception graphique de la couverture :  
Pierre-André Gualino

Photographie de couverture : nito – Fotolia

Le pictogramme qui figure ci-contre mérite une explication. Son objet est d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, particulièrement dans le domaine de l'édition technique et universitaire, le développement massif du photocopillage.

Le Code de la propriété intellectuelle du 1<sup>er</sup> juillet 1992 interdit en effet expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Or, cette pratique s'est généralisée dans les établissements

d'enseignement supérieur, provoquant une baisse brutale des achats de livres et de revues, au point que la possibilité même pour

les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc toute reproduction, partielle ou totale, de la présente publication est interdite sans autorisation de l'auteur, de son éditeur ou du Centre français d'exploitation du

droit de copie (CFC, 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).



© Dunod, 2015, 2018, 2021

11, rue Paul Bert, 92240 Malakoff

[www.dunod.com](http://www.dunod.com)

ISBN 978-2-10-082259-1

Le Code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes de l'article L. 122-5, 2° et 3° a), d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (art. L. 122-4).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

|              |    |
|--------------|----|
| Avant-propos | IX |
|--------------|----|

## Chapitre 1 – De l'atome aux molécules

|          |   |    |
|----------|---|----|
| Fiche 1  | Les éléments et les liaisons chimiques                  | 2  |
| Fiche 2  | La liaison hydrogène                                    | 3  |
| Fiche 3  | Les liaisons de Van der Waals                           | 4  |
| Fiche 4  | La molécule sous toutes ses formes                      | 6  |
| Fiche 5  | La géométrie des molécules                              | 7  |
| Fiche 6  | La représentation des atomes tétraonaux                 | 8  |
| Fiche 7  | Les molécules et les électrons : que d'effets !         | 9  |
| Fiche 8  | L'effet inductif « I »                                  | 10 |
| Fiche 9  | L'effet mésomère « M »                                  | 11 |
| Fiche 10 | Les effets électroniques et la réactivité des molécules | 13 |

## Chapitre 2 – Dessiner, nommer et identifier les molécules

|          |  |    |
|----------|--|----|
| Fiche 11 | Les principales classes de composés                                | 16 |
| Fiche 12 | Les éléments de nomenclature                                       | 17 |
| Fiche 13 | La construction du nom d'un composé polyfonctionnel                | 19 |
| Fiche 14 | Les différents types d'isomérie                                    | 20 |
| Fiche 15 | Les conformations des molécules acycliques                         | 21 |
| Fiche 16 | Les conformations du cyclohexane                                   | 22 |
| Fiche 17 | Les stéréodescripteurs <i>Z/E</i> , <i>cis/trans</i> et <i>R/S</i> | 24 |
| Fiche 18 | Les stéréodescripteurs <i>syn/anti</i> et <i>D/L</i>               | 26 |
| Fiche 19 | La chiralité et l'activité optique                                 | 27 |
| Fiche 20 | L'énantiomérie   | 28 |
| Fiche 21 | La diastéréoisomérie   | 29 |
| Fiche 22 | De l'importance d'être chiral                                      | 30 |
| Fiche 23 | La chromatographie   | 31 |
| Fiche 24 | La RMN : théorie   | 32 |
| Fiche 25 | Le spectre de RMN <sup>1</sup> H                                   | 34 |
| Fiche 26 | Les spectroscopies d'absorption UV-visible & IR                    | 36 |
| Fiche 27 | La spectrométrie de masse  | 38 |

## Chapitre 3 – Les acteurs de la réaction

|          |                                       |    |
|----------|---------------------------------------|----|
| Fiche 28 | Les acides et les bases               | 42 |
| Fiche 29 | Les nucléophiles et les électrophiles | 43 |
| Fiche 30 | L'oxydo-réduction en chimie organique | 44 |

## Table des matières

|          |  |    |
|----------|--|----|
| Fiche 31 | Les principaux oxydants à base d'oxygène | 45 |
| Fiche 32 | Les réducteurs                           | 46 |
| Fiche 33 | Les solvants                             | 48 |
| Fiche 34 | Comment activer une réaction ?           | 50 |
| Fiche 35 | Le transfert de phase                    | 51 |

### Chapitre 4 – Comprendre la réaction

|          |   |    |
|----------|---|----|
| Fiche 36 | Les règles d'écriture des mécanismes                | 54 |
| Fiche 37 | Les intermédiaires réactionnels: carbocations       | 55 |
| Fiche 38 | Les intermédiaires réactionnels: carbanions         | 56 |
| Fiche 39 | Les intermédiaires réactionnels: radicaux           | 57 |
| Fiche 40 | Les intermédiaires réactionnels: carbènes           | 58 |
| Fiche 41 | L'étape élémentaire                                 | 59 |
| Fiche 42 | Les réactions complexes                             | 60 |
| Fiche 43 | Quelques notions de cinétique                       | 61 |
| Fiche 44 | L'état de transition                                | 62 |
| Fiche 45 | La catalyse   | 63 |
| Fiche 46 | Quelques notions de thermodynamique: les équilibres | 64 |
| Fiche 47 | Contrôle cinétique/thermodynamique ?                | 65 |
| Fiche 48 | Les sélectivités en chimie organique                | 66 |

### Chapitre 5 – Classer les réactions par mécanisme

|          |  |    |
|----------|--|----|
| Fiche 49 | Les grands types de réactions                      | 68 |
| Fiche 50 | L'addition électrophile: le carbocation            | 70 |
| Fiche 51 | L'addition électrophile: l'ion ponté               | 71 |
| Fiche 52 | L'addition nucléophile $A_N$                       | 72 |
| Fiche 53 | L'addition nucléophile sur systèmes conjugués      | 73 |
| Fiche 54 | Les additions apolaires <i>syn</i>                 | 74 |
| Fiche 55 | La cycloaddition de Diels-Alder                    | 75 |
| Fiche 56 | L'élimination $E_1$                                | 77 |
| Fiche 57 | L'élimination $E_2$                                | 78 |
| Fiche 58 | Les autres types d'élimination 1,2                 | 79 |
| Fiche 59 | La substitution nucléophile unimoléculaire: $S_N1$ | 80 |
| Fiche 60 | La substitution nucléophile bimoléculaire: $S_N2$  | 81 |
| Fiche 61 | La comparaison des réactions de $S_N1$ et $S_N2$   | 82 |
| Fiche 62 | La substitution nucléophile sur $C=C$ et $C=O$     | 83 |
| Fiche 63 | Les autres substitutions nucléophiles              | 84 |
| Fiche 64 | La substitution électrophile aromatique: $S_EAr$   | 85 |
| Fiche 65 | La substitution électrophile aliphatique: $S_E$    | 86 |

## Table des matières

|          |   |    |
|----------|---|----|
| Fiche 66 | Les réactions radicalaires                        | 87 |
| Fiche 67 | Les réarrangements de carbocations                | 88 |
| Fiche 68 | Les réarrangements d'autres espèces électrophiles | 89 |
| Fiche 69 | Les réarrangements sigmatropiques                 | 90 |
| Fiche 70 | Les réactions d'oxydation                         | 91 |
| Fiche 71 | Les réactions de réduction                        | 93 |

### Chapitre 6 – Les hydrocarbures

|          |  |     |
|----------|--|-----|
| Fiche 72 | Les alcanes                                      | 96  |
| Fiche 73 | Les alcènes                                      | 98  |
| Fiche 74 | Les alcènes: hydrohalogénations                  | 99  |
| Fiche 75 | Les alcènes: dihalogénations                     | 100 |
| Fiche 76 | Les alcènes: additions de H-OH (hydratation)     | 101 |
| Fiche 77 | Les alcènes: oxydations douces                   | 102 |
| Fiche 78 | Les alcènes: oxydations dures                    | 103 |
| Fiche 79 | Les alcènes: hydrogénation                       | 104 |
| Fiche 80 | Les diènes et polyènes                           | 105 |
| Fiche 81 | Les alcynes                                      | 106 |
| Fiche 82 | La réactivité des alcynes                        | 107 |
| Fiche 83 | Les alcynes: hydrohalogénations et halogénations | 108 |
| Fiche 84 | Les alcynes: hydratations et oxydations          | 109 |
| Fiche 85 | Les alcynes: réductions                          | 110 |

### Chapitre 7 – Les aromatiques

|          |  |     |
|----------|--|-----|
| Fiche 86 | Le benzène et son aromaticité                                  | 112 |
| Fiche 87 | La substitution électrophile aromatique ( $S_EAr$ ) du benzène | 113 |
| Fiche 88 | Les effets des substituants sur la $S_EAr$                     | 114 |
| Fiche 89 | Les $S_EAr$ sur un benzène déjà substitué                      | 115 |
| Fiche 90 | Les autres réactions des aromatiques                           | 116 |
| Fiche 91 | Les hétéroaromatiques  | 117 |

### Chapitre 8 – Les fonctions monovalentes

|          |  |     |
|----------|--|-----|
| Fiche 92 | Les halogénoalcanes                                | 120 |
| Fiche 93 | La réactivité des halogénoalcanes                  | 121 |
| Fiche 94 | Les substitutions nucléophiles des halogénoalcanes | 122 |
| Fiche 95 | Les réactions d'élimination des halogénoalcanes    | 123 |
| Fiche 96 | La compétition $S_N/E$ sur les halogénoalcanes     | 124 |
| Fiche 97 | Les alcools  | 125 |

## Table des matières

|           |  |     |
|-----------|--|-----|
| Fiche 98  | Les alcools : coupure des liaisons O–H ou C–O            | 126 |
| Fiche 99  | Les alcools : réactivité nucléophile                     | 127 |
| Fiche 100 | La transformation des alcools en dérivés halogénés       | 128 |
| Fiche 101 | L'oxydation des alcools                                  | 129 |
| Fiche 102 | Les polyols  | 130 |
| Fiche 103 | Les phénols  | 131 |
| Fiche 104 | Les éther-oxydes   | 132 |
| Fiche 105 | Les époxydes   | 133 |
| Fiche 106 | Les thiols   | 134 |
| Fiche 107 | Les amines   | 135 |
| Fiche 108 | Les amines : synthèse par création de la liaison C–N     | 136 |
| Fiche 109 | Les amines : synthèse par réduction de fonctions azotées | 137 |
| Fiche 110 | Les amines : réactivité                                  | 138 |
| Fiche 111 | Les anilines   | 139 |
| Fiche 112 | Les organométalliques polaires                           | 140 |
| Fiche 113 | La réactivité des organométalliques                      | 141 |
| Fiche 114 | Les organométalliques en synthèse                        | 142 |

## Chapitre 9 – Les fonctions divalentes

|           |  |     |
|-----------|--|-----|
| Fiche 115 | Les aldéhydes et les cétones : généralités                         | 144 |
| Fiche 116 | Les aldéhydes et les cétones : réactivité                          | 145 |
| Fiche 117 | Les additions de nucléophiles oxygénés ou soufrés                  | 146 |
| Fiche 118 | Les additions de nucléophiles azotés                               | 147 |
| Fiche 119 | Les réactions des amines secondaires avec les aldéhydes et cétones | 148 |
| Fiche 120 | Les additions d'organométalliques au carbonyle                     | 149 |
| Fiche 121 | La réaction de Wittig  | 150 |
| Fiche 122 | Les additions de l'ion cyanure au carbonyle                        | 152 |
| Fiche 123 | Les réductions des aldéhydes et des cétones                        | 153 |
| Fiche 124 | Les oxydations des aldéhydes et des cétones                        | 154 |
| Fiche 125 | La tautomérie céto-énolique  | 155 |
| Fiche 126 | L'acidité en alpha du carbonyle                                    | 156 |
| Fiche 127 | La régiosélectivité de l'énolisation                               | 157 |
| Fiche 128 | L'halogénéation en alpha du carbonyle                              | 158 |
| Fiche 129 | L'alkylation en alpha du carbonyle                                 | 159 |
| Fiche 130 | L'aldolisation   | 160 |
| Fiche 131 | L'aldolisation croisée   | 162 |
| Fiche 132 | L'addition de Michael  | 163 |
| Fiche 133 | L'annélation de Robinson   | 164 |

## Chapitre 10 – Les fonctions trivalentes

|           |  |     |
|-----------|--|-----|
| Fiche 134 | Les fonctions trivalentes : généralités            | 166 |
| Fiche 135 | Les acides carboxyliques                           | 168 |
| Fiche 136 | Les halogénures d'acyle et les anhydrides d'acides | 170 |
| Fiche 137 | La réactivité en position alpha du carboxyle       | 171 |
| Fiche 138 | La synthèse des esters                             | 172 |
| Fiche 139 | Les réactions des nucléophiles sur les esters      | 173 |
| Fiche 140 | Les réactions de condensation des esters           | 174 |
| Fiche 141 | Les synthèses et propriétés des amides             | 175 |
| Fiche 142 | La réactivité des amides                           | 176 |
| Fiche 143 | Les nitriles                                       | 177 |
| Fiche 144 | Les composés 1,2-dicarbonylés                      | 178 |
| Fiche 145 | Les composés 1,3-dicarbonylés                      | 179 |

## Chapitre 11 – Les fonctions tétravalentes

|           |   |     |
|-----------|---|-----|
| Fiche 146 | Les principales fonctions tétravalentes | 182 |
| Fiche 147 | Le dioxyde et le disulfure de carbone   | 183 |
| Fiche 148 | Le phosgène                             | 184 |
| Fiche 149 | Les carbamates                          | 185 |
| Fiche 150 | Les urées                               | 186 |

## Chapitre 12 – Les outils de la synthèse organique

|           |                             |     |
|-----------|-----------------------------|-----|
| Fiche 151 | La synthèse organique       | 188 |
| Fiche 152 | La protection des fonctions | 190 |
| Fiche 153 | La rétrosynthèse            | 192 |

## Chapitre 13 – Les biomolécules

|           |  |     |
|-----------|--|-----|
| Fiche 154 | Les acides alpha-aminés                  | 196 |
| Fiche 155 | Liste des principaux acides alpha-aminés | 197 |
| Fiche 156 | Les peptides                             | 199 |
| Fiche 157 | Les protéines                            | 200 |
| Fiche 158 | Les glucides                             | 202 |
| Fiche 159 | La représentation des monosaccharides    | 203 |
| Fiche 160 | Quelques propriétés des monosaccharides  | 204 |
| Fiche 161 | Les polysaccharides                      | 206 |
| Fiche 162 | Les glucides azotés                      | 207 |
| Fiche 163 | La composition des acides nucléiques     | 208 |

## Table des matières

|           |  |     |
|-----------|--|-----|
| Fiche 164 | Les acides nucléiques : l'ADN          | 209 |
| Fiche 165 | Les acides nucléiques : l'ARN          | 210 |
| Fiche 166 | Les acides gras                        | 211 |
| Fiche 167 | Les lipides saponifiables simples      | 213 |
| Fiche 168 | Les lipides saponifiables complexes    | 214 |
| Fiche 169 | Les terpènes                           | 215 |
| Fiche 170 | Le cholestérol et les stéroïdes        | 216 |
| Fiche 171 | Les alcaloïdes                         | 218 |
| Fiche 172 | Les enzymes, secrets de la vie         | 219 |
| Fiche 173 | Un exemple de chimie organique in vivo | 220 |

### Chapitre 14 – La chimie industrielle

|           |   |     |
|-----------|---|-----|
| Fiche 174 | La chimie organique industrielle                  | 222 |
| Fiche 175 | La chimie de base                                 | 223 |
| Fiche 176 | Les principales transformations de l'éthylène     | 224 |
| Fiche 177 | Le propène  | 225 |
| Fiche 178 | Quelques transformations du monoxyde de carbone   | 226 |
| Fiche 179 | Le benzène et quelques dérivés                    | 227 |
| Fiche 180 | L'industrie des dérivés azotés                    | 228 |
| Fiche 181 | Les douze principes de la « chimie verte »        | 229 |
| Fiche 182 | La chimie et les ressources renouvelables         | 230 |
| Fiche 183 | Les polymères organiques                          | 232 |
| Fiche 184 | Les réactions de polymérisation                   | 234 |
| Fiche 185 | Quelques applications en agrochimie               | 236 |
| Fiche 186 | Quelques applications en parfumerie et cosmétique | 237 |

|   |     |
|---|-----|
| Tables des énergies et longueurs de liaisons                                | 238 |
| pKa de quelques couples acides/bases conjuguées en solution aqueuse à 298 K | 239 |
| Index   | 240 |
| Crédits photographiques   | 245 |

«L'intelligence? Une question de chimie organique, rien de plus. On n'est pas plus responsable d'être intelligent que d'être bête.»

Paul Léautaud, 1926

Au cœur donc de notre pensée, la chimie organique est néanmoins déconsidérée par la plupart des étudiants des premiers cycles universitaires qui la trouvent rébarbative et pleine de difficultés surnoises. Selon eux, cette matière à apprendre par cœur pour les examens n'aurait qu'un seul intérêt: celui de pouvoir être oublié dès l'été arrivé... Les enseignants-chercheurs des cinq établissements qui ont rédigé cet ouvrage ne sont pas de cet avis. Et ils mettent tout en œuvre pour convaincre, chaque année, leurs étudiants du caractère exceptionnellement créatif de cette science, en évolution permanente.

La troisième édition du *Mémo Visuel de Chimie Organique*, joliment illustrée, profite de leur intuition pédagogique. Les auteurs n'ont gardé, dans ce livre, que l'essentiel de ce qu'il faut savoir au sujet de ce que sont les molécules, même les plus complexes, et sur la façon dont elles interagissent. Leur ambition est de montrer au lecteur que quelques idées claires, exprimées simplement, peuvent donner tout son sens à une formule chimique, sans avoir auparavant assimilé plusieurs volumes encyclopédiques.

Il ne s'agit pourtant pas d'un apprentissage au rabais car les principes présentés ici sont les mêmes que ceux sur lesquels les cours plus complets de chimie organique reposent. Peut-on vraiment faire passer l'essentiel du message sous une forme ainsi condensée? Les auteurs ont pris ce pari en faisant d'abord un rappel des fondamentaux de la physico-chimie puis en décrivant les grandes classes de réactions, avant d'adopter un plan basé sur la réactivité par fonction chimique. Ce voyage s'achève avec les biomolécules et la chimie industrielle, et montre au lecteur à quel point la chimie organique est un des principaux ressorts du monde qui nous entoure.

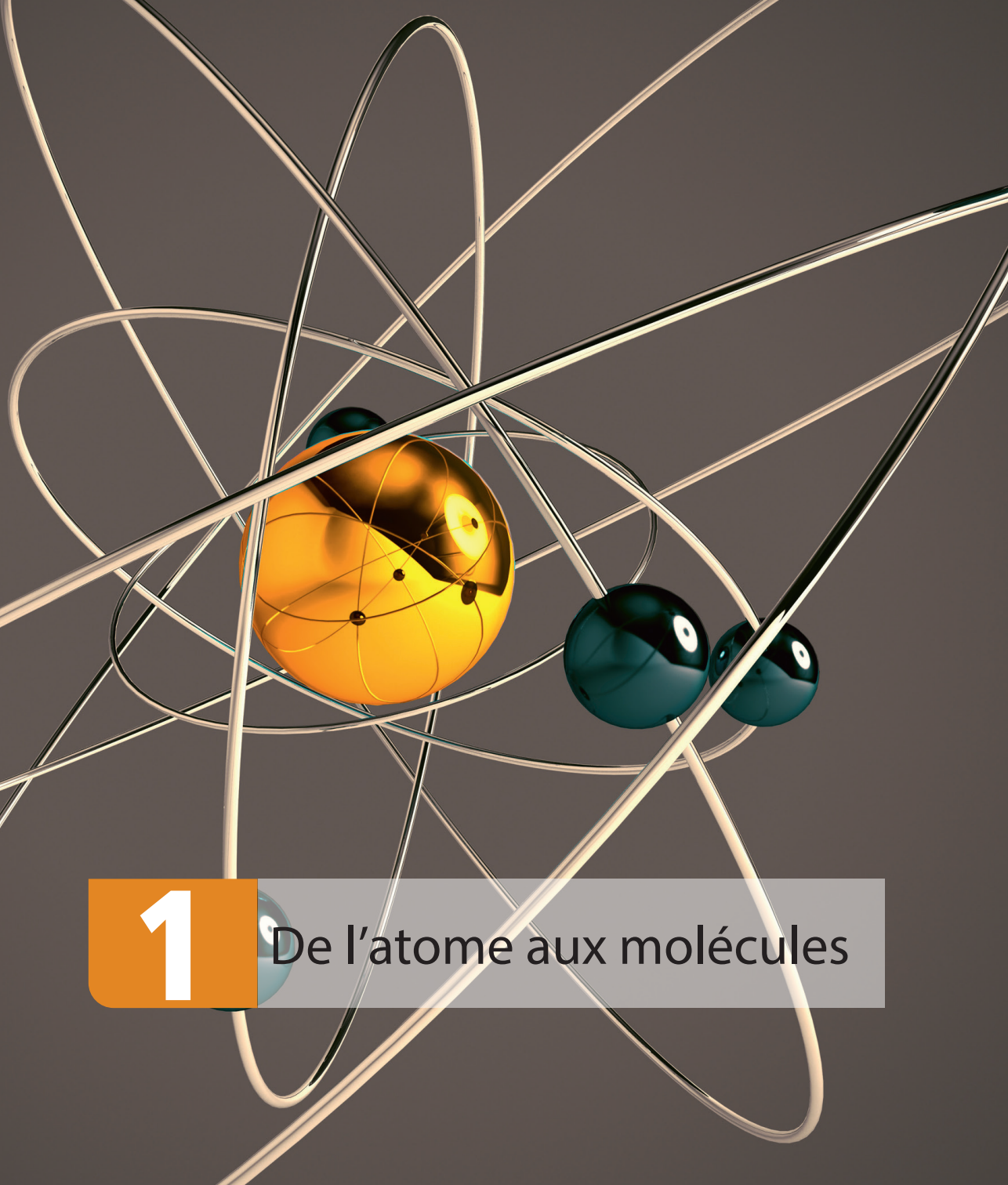
## Avant-propos

La lecture des 186 fiches - une dizaine ayant été ajoutée au sujet de la caractérisation, l'identification ou la synthèse - de cette troisième édition est facilitée par une belle iconographie qui rend palpables, et parfois humoristiques, les concepts ou les applications de chaque chapitre. Les auteurs ont donc tenté de proposer une description « mémovisuelle » de la chimie organique en associant au texte une image (parfois une icône) de référence.

Ce livre est finalement conçu comme un outil de révision dans lequel sont synthétisées les notions développées dans deux ouvrages compagnons. Le premier est un cours complet « *Chimie organique, tout le cours en fiches* » alors que le second « *Chimie organique, exercices et méthodes* » propose de passer à la pratique en exerçant son savoir. D'un niveau scientifique correspondant au programme de Licence (1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> années, IUT), le *Mémo Visuel de Chimie Organique* permettra également aux étudiants de l'enseignement, des professions médicales et paramédicales ou des classes préparatoires aux grandes écoles, de revenir rapidement sur les notions essentielles dont ils ont besoin pour préparer les concours.

Pour terminer, nous tenons à rendre un hommage tout particulier à notre regretté collègue, le Pr. François Couty, co-auteur enthousiaste qui a participé aux deux premières éditions de cet ouvrage. S'il nous a hélas quittés le 22 mai 2019, il restera au cœur de nos mémoires et sa contribution aux pages qui suivent est un sourire qu'il nous adresse par-delà le temps qui passe.



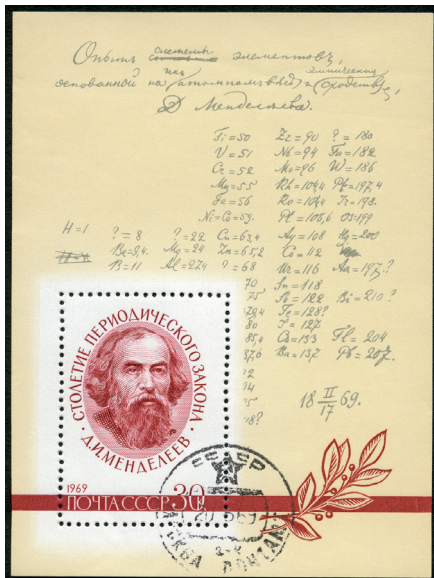


1

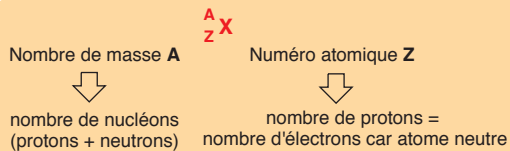
De l'atome aux molécules

# Les éléments et les liaisons chimiques

## ► Les éléments chimiques : classification de Mendeleïev



Une première classification de Dmitri Mendeleïev



### Éléments les plus fréquents en chimie organique

|   |    |     |          |     |   |         |           |
|---|----|-----|----------|-----|---|---------|-----------|
| H   |    |     |          |     |   |         | He        |
| Li  |    | B   | <b>C</b> | N   | O | F       | Ne        |
| Na  | Mg | Al  | Si       | P   | S | Cl      | Ar        |
| K   |    |     |          |     |   | Br      | Kr        |
|   |    |     |          |     |   | I       | Xe        |
|   |    |     |          |     |   |         | gaz rares |
| 1 2   |    | 3 4 |          | 5 6 |   | 7 (2) 8 |           |
| Nombre d'électrons de valence (périphériques) |    |     |          |     |   |         |           |

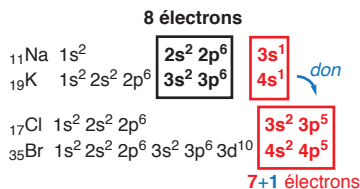
Les électrons d'un élément chimique se répartissent autour du noyau dans des couches. Les plus éloignés du noyau sont appelés **électrons périphériques** ou **électrons de valence**.

## ► Les liaisons chimiques

Les éléments de numéro atomique  $Z > 4$  tendent à acquérir huit électrons (octet : configuration électronique des gaz rares) sur leur couche périphérique pour gagner en stabilité. Pour cela, ils cèdent ou partagent des électrons avec d'autres atomes, donnant lieu à des « **liaisons chimiques** ».

### La liaison ionique

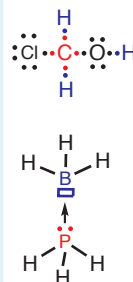
La liaison ionique est formée à partir de deux atomes présentant des électronégativités très différentes. Un élément perd ses électrons périphériques pour s'entourer des huit électrons de la couche précédente. Ces électrons sont récupérés par un élément à qui il en manque (exemple : NaCl).



### La liaison covalente

Dans la liaison covalente, deux atomes mettent en commun deux électrons. Deux cas sont possibles :

- chaque atome contribue à la formation de la liaison en fournissant un électron ;
- un atome fournit deux électrons non liants à la lacune électronique d'un autre atome formant ainsi une liaison covalente de coordination aussi appelée liaison dative.



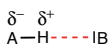
# La liaison hydrogène

Une liaison hydrogène est une interaction dipôle-dipôle entre un atome d'hydrogène lié à un atome fortement électro-négatif et un autre atome électro-négatif porteur d'un doublet électronique non liant (O, N, F). Lorsque ce type d'interaction s'établit entre molécules du même type, cela se traduit par :

- un accroissement de la température de fusion ou d'ébullition du composé ;
- la solubilité dans l'eau de molécules possédant des « hydrogènes mobiles » (sucres par exemple) ;
- l'augmentation de l'énergie de cohésion et donc de la résistance d'un matériau moléculaire (polymère).

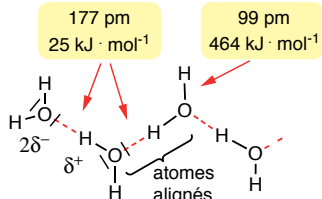
atome très électro-négatif  
(F, O, N, Cl... mais pas C)

atome possédant  
un doublet non liant (N, O, F...)

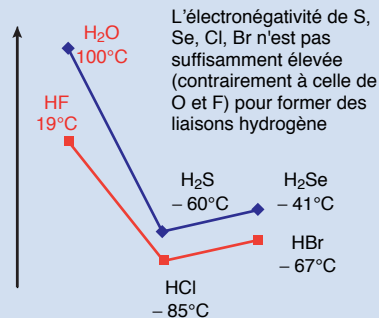


## Liaisons hydrogène

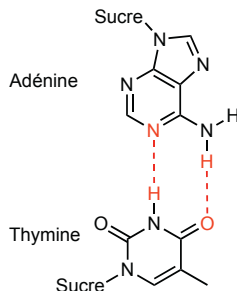
Dans l'eau



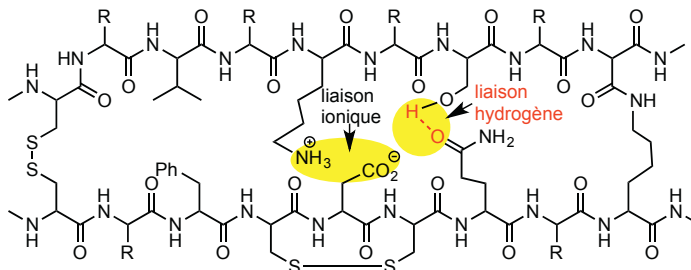
## Comparaison de quelques points d'ébullition



Dans les bases azotées de l'ADN



Dans la fibre de laine



Dans la fibre de laine, des liaisons hydrogène se forment entre la fonction alcool de la sérine ou de la thréonine et l'atome d'oxygène d'un groupement C=O de la glutamine. Si un vêtement en laine est lavé à trop haute température, les liaisons hydrogène sont rompues, ce qui engendre une perte de l'élasticité des fibres et une déformation de la matière.

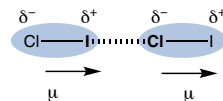
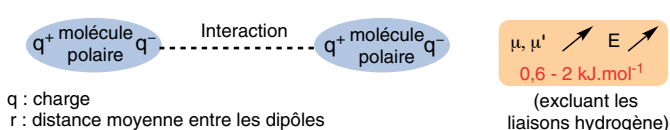
# Les liaisons de Van der Waals

De nombreuses observations expérimentales traduisent l'existence d'interactions entre molécules (températures de changements d'état, solubilités...). Les forces de Van der Waals caractérisent des liaisons « intermoléculaires » de faible énergie ayant lieu à courtes distances entre atomes et/ou molécules.

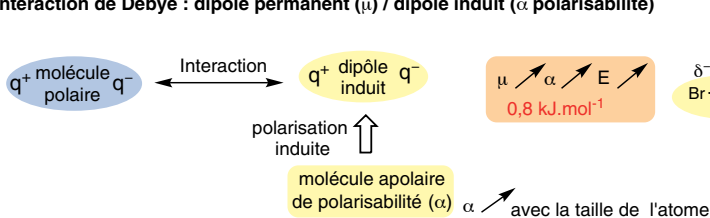
## ► Les différents types d'interactions et leurs conséquences

### Interaction de Keesom : dipôle permanent ( $\mu$ ) / dipôle permanent ( $\mu'$ )

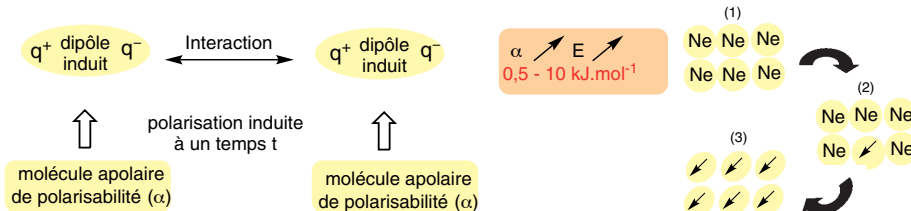
Molécule polaire = possède un moment dipolaire  $\mu$   $\ominus \leftarrow \mu \rightarrow \oplus$   $\mu = q \times r$



### Interaction de Debye : dipôle permanent ( $\mu$ ) / dipôle induit ( $\alpha$ polarisabilité)



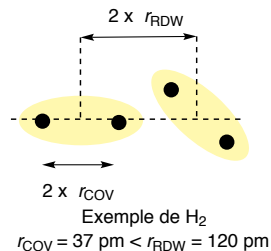
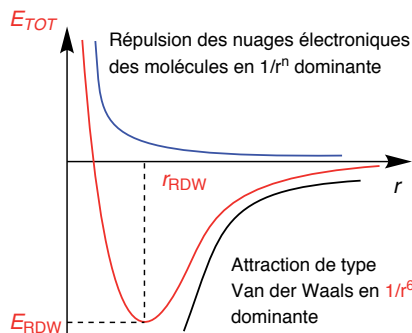
### Interaction de London : molécules apolaires / molécules apolaires



L'effet Keesom est prédominant pour les molécules très polaires. Pour les molécules peu polaires ou apolaires, l'effet London devient plus important, l'effet de Debye étant en général très faible.

Le **rayon de Van der Waals** ( $r_{VDW}$ ) est défini comme la distance à laquelle l'énergie totale d'interaction répulsive entre les nuages électroniques des molécules est minimale. Le  $r_{VDW}$  est supérieur au rayon de covalence ( $r_{COV}$ ) de l'élément (moitié de la distance entre deux noyaux atomiques identiques reliés par une liaison covalente).

# Les liaisons de Van der Waals

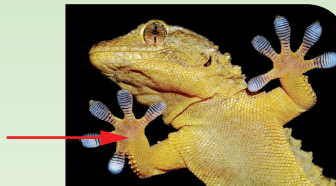


Les changements d'état (fusion, ébullition...) et la solubilité sont directement liés aux forces de Van der Waals. Les températures et enthalpies de changement d'état sont d'autant plus élevées que les interactions sont intenses.

## Les forces de Van der Waals dans la nature

Dans la nature, les forces de Van der Waals jouent un rôle crucial dans les phénomènes d'adhésion. Elles contribuent, par exemple, à la capacité des geckos (petit lézards) à grimper à très grande vitesse sur des surfaces verticales, lisses et des plafonds de natures très différentes. Les cinq doigts de chaque patte sont tapissés de « sétules » (micropoils de kératine). À l'extrémité de chaque sétule, se trouvent des centaines de structures plus petites, les « spatules », de diamètre inférieur à 200 nm. Cette structure nanométrique permet de créer avec la surface des interactions de Van de Waals.

Ces mêmes liaisons sont à l'origine de l'adhésion extraordinaire sur des parois de l'araignée *Evarcha arcuata*. Celle-ci pourrait en effet porter plus de 170 fois son propre poids corporel tout en se tenant au plafond.

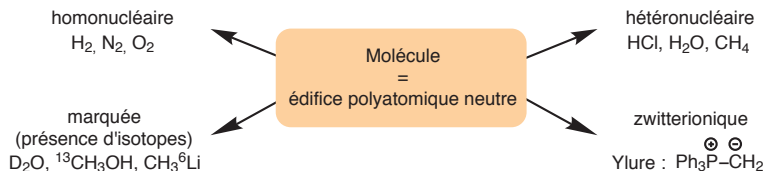


Gecko

*Evarcha arcuata*

Et dans la vie quotidienne, chaque fois que l'on utilise un post-it, ce petit papier jaune autoadhésif, né dans les années 1970, nous mettons en jeu des forces de Van der Waals.

# La molécule sous toutes ses formes



Une molécule « organique » contient au moins un atome de carbone.

## ► Formules au choix !

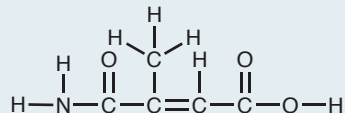
### La formule « brute »

renseigne uniquement sur le type et le nombre d'atomes constituant la molécule en listant d'abord les C et H ( $C_xH_y...$ ) puis les autres atomes (hétéroatomes) par ordre alphabétique.



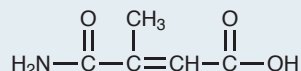
### La formule « développée plane »

identifie les groupes d'atomes constitutifs de la molécule et le type de liaisons qui les relient en représentant tous les atomes et toutes les liaisons dans un plan.



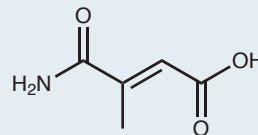
### La formule « semi-développée »

simplifie la formule développée plane en ne représentant plus les liaisons carbone-hydrogène et hétéroatome-hydrogène.



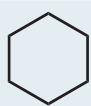
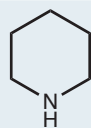
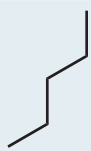
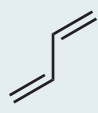
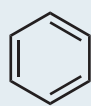


### La formule « développée plane topologique »

représente, dans un plan, les liaisons par des traits (simple, double ou triple selon la nature de la liaison) disposés en zigzag (liaisons simples et doubles) dont chaque extrémité correspond à un atome de carbone si aucun autre type d'atome n'est spécifié. Les atomes d'hydrogène sont omis, sauf s'ils sont liés à un atome de carbone fonctionnel (ex : CHO) ou à un hétéroatome (ex : OH,  $NH_2$ ).



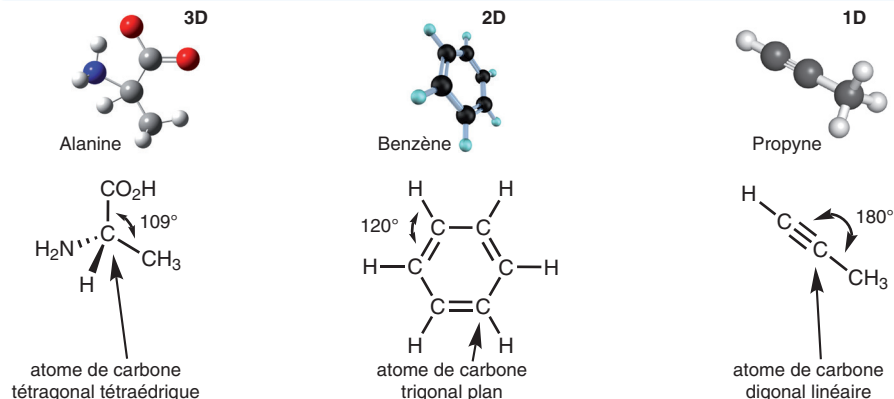
## ► Quelle classe ?

| les molécules acycliques linéaires ou ramifiées   | les molécules « cycliques »  |   | les molécules saturées   | les molécules insaturées   | les molécules aromatiques (contraire : aliphatiques)   |
|---|--|---|--|--|--|
|   | carbocycliques   | hétérocycliques   |  |  |  |
| <br>n-butane<br><br>isobutane | <br>cyclohexane | <br>pipéridine | <br>n-pentane | <br>butadiène | <br>benzène |

# La géométrie des molécules

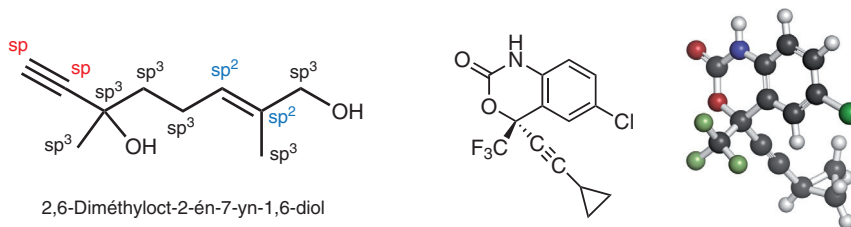
La géométrie des molécules organiques est liée à celle des différents atomes et en particulier des atomes de carbone qui les constituent. En effet, celui-ci peut être :

- **tétraogonal tétraédrique** (lié à quatre atomes uniquement via des liaisons covalentes simples) ;
- **trigonal plan** (lié à trois atomes, l'une des liaisons étant double) ;
- **digonal linéaire** (lié à deux atomes, l'une des liaisons étant triple ou les deux liaisons étant doubles).



Une théorie mathématique, proposée par Linus Pauling, et appelée « théorie de l'hybridation des orbitales » attribue les dénominations :

- $sp^3$  pour l'élément de géométrie tétraogonale tétraédrique ;
- $sp^2$  pour l'élément de géométrie trigonale plane ;
- $sp$  pour l'élément de géométrie digonale linéaire.



Exemple d'une représentation sur papier et dans l'espace d'une molécule complexe : l'efavirenz, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).

La structure moléculaire détermine plusieurs propriétés d'une substance, dont sa réactivité, sa polarité, sa phase, sa couleur et son activité biologique. Elle est établie grâce à différentes techniques spectroscopiques telles que l'infrarouge (IR), la résonance magnétique nucléaire (RMN), l'ultraviolet (UV), la spectrométrie de masse (SM) ou la diffraction de rayons X (RX). Les géométries peuvent être également calculées par des méthodes de chimie quantique.

# La représentation des atomes tétraédriques

Pour les molécules organiques qui occupent un espace à trois dimensions (éléments à géométrie tétraédrique), des modèles de représentation ont été définis pour rendre compte au mieux de la géométrie 3D sur un support (feuille, tableau) limité à seulement deux dimensions.

## ▶ Représentation de Cram



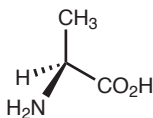
Deux liaisons en trait plein dans le plan de la feuille selon un angle de  $120^\circ$  (vraie valeur =  $109^\circ$ ).



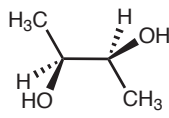
Une liaison en triangle plein = liaison en avant du plan de la feuille.



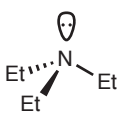
Une liaison en triangle hachuré = liaison en arrière du plan de la feuille.



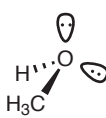
Alanine



Butane-2,3-diol



Triéthylamine



Méthanol

Un doublet non liant (dnl) peut aussi occuper une direction

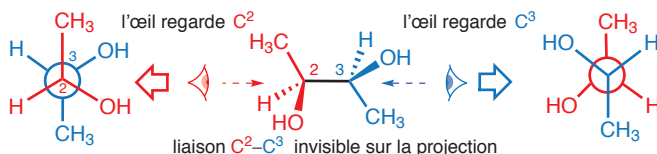
## ▶ Projection de Newman

Départ : molécule en représentation de Cram

➔ Placer un œil dans l'axe de la liaison à projeter (ex :  $C^2-C^3$ ).

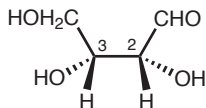
➔ Projeter l'atome le premier rencontré par l'œil tel qu'il est vu (ce qui est en haut, en haut, ce qui est à droite, à droite, etc.)

➔ Le 2<sup>e</sup> atome est représenté par un cercle centré sur le premier atome et les liaisons sont projetées dans le plan comme pour le 1<sup>er</sup> atome.



## ▶ Représentation de Fischer

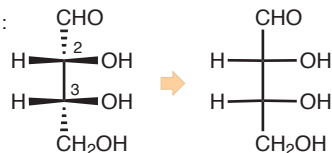
Départ : molécule en représentation de Cram en conformation éclipsée.



La chaîne carbonée la plus longue est placée verticalement, avec à l'arrière :  
- et en haut, le groupe le plus oxydé ;  
- en bas, le groupe le moins oxydé.

La liaison  $C^2-C^3$  est dans le plan.

Les substituants de la chaîne carbonée sont placés horizontalement à l'avant.



# Les molécules et les électrons : que d'effets !

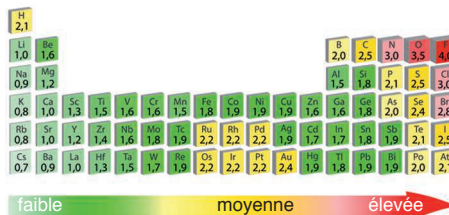
Les électrons ont un rôle majeur en chimie organique :

- ils sont à l'origine de la formation des liaisons entre atomes pour conduire aux molécules ;
- une fois les molécules formées, ils sont impliqués dans leur réactivité.

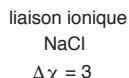
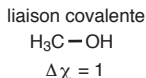
Bien qu'appariés sous forme de doublets liants (liaisons) ou de doublets non-liants (dnl), l'ensemble des électrons d'une molécule correspond à un nuage électronique, capable de se déformer, traduisant ainsi une capacité de mouvance des électrons au sein même des structures moléculaires. De multiples effets sont à l'origine de ces délocalisations électroniques.

## ▶ L'électronégativité des atomes : conséquences sur la liaison

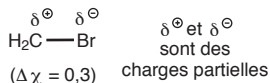
L'électronégativité d'un atome, notée  $\chi$ , caractérise l'aptitude de celui-ci à attirer les électrons. La classification périodique des éléments rend compte de cet effet :  $\chi$  croît de gauche à droite, de bas en haut.



La différence d'électronégativité  $\Delta\chi$  entre atomes détermine la **nature des liaisons chimiques** : covalent  $< \Delta\chi = 1,7 <$  ionique.



La différence d'électronégativité entre atomes engendre la polarisation d'une liaison : notion de charges partielles.



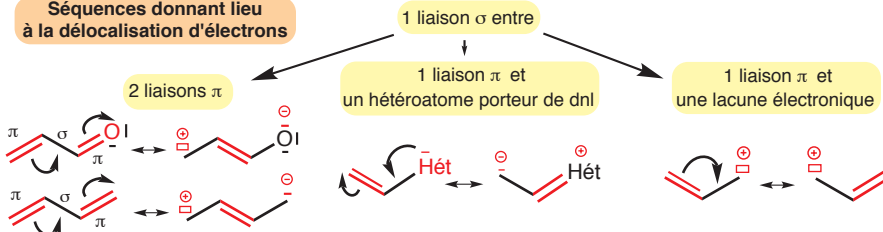
De  $\chi$  résultent les **effets inductifs I**.

(Fiche 8)

## ▶ La liaison chimique délocalisée

Certains enchaînements favorisent la délocalisation des électrons et donnent lieu, pour une même molécule, à plusieurs formules de Lewis appelées **formules mésomères**. Celles-ci sont séparées par une flèche droite à double pointe. La structure réelle est une forme pondérée de ces différentes formules.

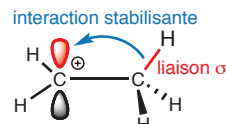
### Séquences donnant lieu à la délocalisation d'électrons



## ▶ L'hyperconjugaison

L'hyperconjugaison est une interaction électronique stabilisante entre une liaison simple et une lacune électronique adjacente.

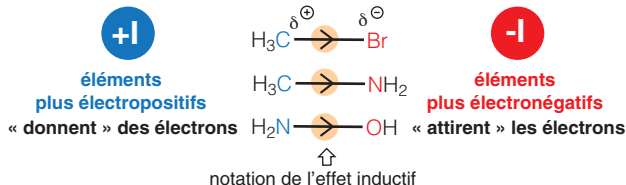
L'hyperconjugaison justifie la stabilisation de carbocations (ou de radicaux) par des atomes d'hydrogène ou groupes alkyles vicinaux, voire, est à l'origine de réarrangements de carbocations.



## L'effet inductif « I »

L'effet inductif « I » traduit le déplacement d'électrons au travers des liaisons sigma. Il est la conséquence directe de la différence d'électronégativité entre deux atomes ou groupes d'atomes.

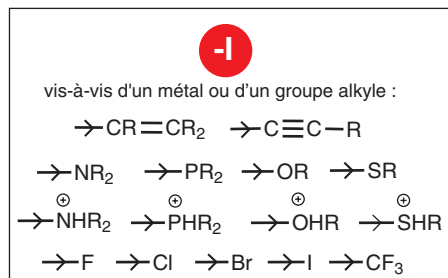
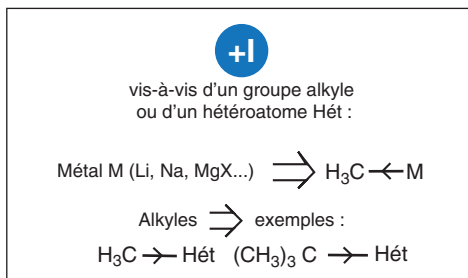
- les atomes plus électronégatifs attirent les électrons : effet électroattracteur -I ;
- les atomes plus électropositifs donnent des électrons : effet électrodonneur +I.



L'effet inductif est relatif et nécessite de choisir un atome de référence (notion de « vis-à-vis »).

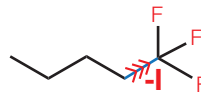
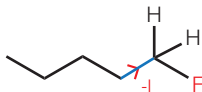
Par définition, l'atome d'hydrogène n'a pas d'effet inductif.

## ► Les grandes tendances de l'effet inductif

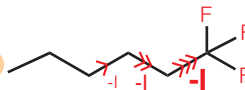


## ► Particularités et limites de l'effet inductif

Additivité de l'effet



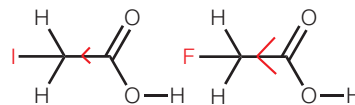
(attraction 3 fois plus importante)

Atténuation rapide le long des liaisons  $\sigma$ 

- effet inexistant au-delà de trois liaisons

- atténuation moins rapide si liaison(s)  $\pi$ 

Effet -I d'autant plus important que l'atome est plus électronégatif



L'acidité d'un acide organique est d'autant plus forte que l'effet -I est élevé :

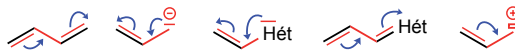
pKa 3,15

pKa 2,66

# L'effet mésomère « M »

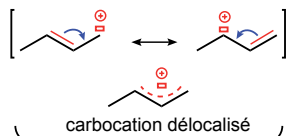
Les atomes (ou groupes d'atomes) substituants d'un système  $\pi$  exercent sur celui-ci un effet donneur ou attracteur d'électrons appelés **effet mésomère « M »**. Cet effet traduit le déplacement d'électrons  $\pi$  ou de doublets non liants (Fiche 7).

Séquences pour lesquelles on observe une délocalisation d'électrons par effet mésomère



## Les formules mésomères

ou structures de résonance obtenues par délocalisation électronique ne sont pas isolables. Elles sont représentées entre crochets et séparées par une flèche droite à double pointe :



- molécule réelle -

une seule entité appelée hybride de résonance

## Une analogie fruitée :

Le limequat est un fruit hybride, résultat du croisement entre un citron vert et un kumquat. Les fruits sont petits, ovales et de couleur jaune-verdâtre. La peau a un goût sucré et la pulpe est douce-amère.



Kumquat



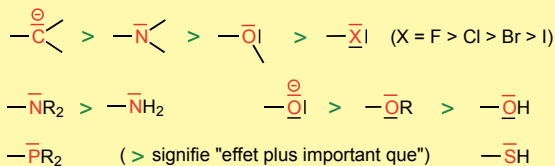
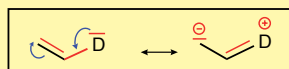
Citron vert



Limequat

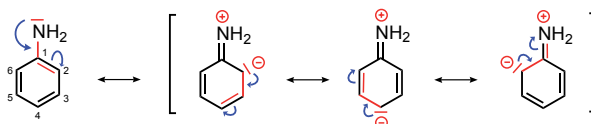
## L'effet mésomère donneur +M

Sont donneurs d'électrons par effet « +M » les atomes D porteurs d'au moins un doublet non liant et reliés via une liaison  $\sigma$  à une liaison  $\pi$  :



Exemple : les formules mésomères de l'aniline

L'effet +M du groupe  $\text{NH}_2$  renforce la densité électronique du noyau aromatique principalement sur les atomes de carbone 2, 4 et 6 :

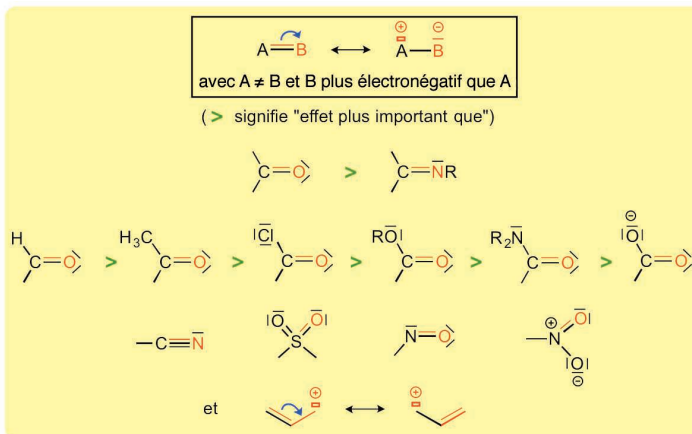


## L'effet mésomère « M »

## ► L'effet mésomère attracteur – M

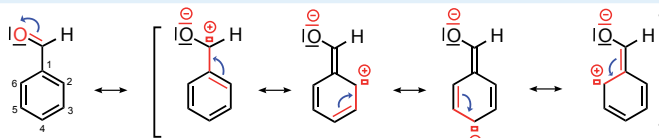
Sont attracteurs par effet mésomère :

- a) les groupes d'atomes comportant une liaison multiple carbone-hétéroatome ou hétéroatome-hétéroatome ;
- b) les lacunes électroniques liées, via une liaison  $\sigma$ , à une liaison  $\pi$ .



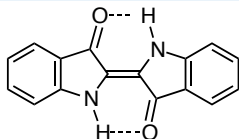
Exemple : les formules mésomères du benzaldéhyde :

L'effet –M du groupe CHO diminue la densité électronique du noyau aromatique principalement sur les carbones 2, 4 et 6 :



## ► Quelques conséquences de la conjugaison

**Stabilisation d'une structure.** La formation d'un produit (ou intermédiaire réactionnel) stabilisé par mésomérie sera favorisée par rapport à son isomère non conjugué. La conjugaison dans les structures cycliques conjuguées conduit à l'aromaticité, caractérisée par une stabilité remarquable (Fiche 86).



**Coloration.** L'indigo (du latin *indicum* : de l'Inde) doit sa couleur bleu-foncé à la présence de liaisons conjuguées. Cette substance était, avant sa synthèse, obtenue à partir des extraits de feuilles d'indigotier, un arbuste répandu dans des régions tropicales. L'indigo donne la couleur à nos jeans, l'un des vêtements les plus...polluants qui soient ! La production industrielle d'un kilo d'indigo utilise en effet cent kilos de pétrole, neuf kilos de solvant et mille litres d'eau, sans compter les dépenses énergétiques associées.

# Les effets électroniques et la réactivité des molécules

Les effets électroniques, en l'absence d'effets stériques importants, modifient la réactivité des groupes fonctionnels. Sont donnés ci-après quelques exemples.

## ► Influence sur la force des acides et des bases

Un acide AH sera d'autant plus fort que la liaison A-H sera plus faible. Tout facteur favorisant la formation de la base conjuguée A<sup>-</sup> renforcera l'acidité et diminuera la valeur du pKa du couple AH / A<sup>-</sup> (Fiche 28).

pKa (H<sub>2</sub>O) de quelques protons acides (pKa = - log Ka) :



0,65

3,77

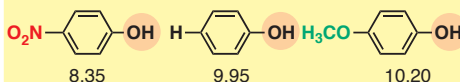
4,76

**Cl : effet -I**

- liaison O-H plus faible et donc composé plus acide que HCOOH  
- additivité des effets - I

**H<sub>3</sub>C : effet +I**

liaison OH plus forte donc composé moins acide que HCOOH



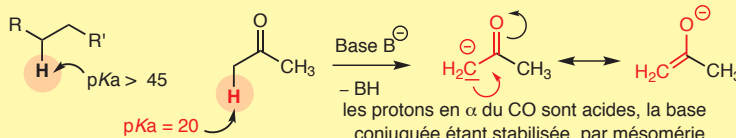
8,35

9,95

10,20

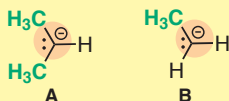
**NO<sub>2</sub> : effet -M**  
renforce l'acidité du phénol

**OCH<sub>3</sub> : effet +M**  
diminue l'acidité du phénol



Tout groupement électrodonneur (+) renforce la basicité. La force d'une base neutre B dépend de l'accessibilité du doublet libre et de l'importance de la stabilisation de l'acide conjugué BH<sup>+</sup>. Une base sera d'autant plus faible, que son doublet sera engagé dans une délocalisation :

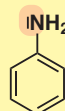
pKa (H<sub>2</sub>O) de quelques bases :

**CH<sub>3</sub> : effet + I**

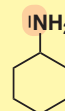
renforce la densité électronique sur l'atome de carbone :  
A est plus basique que B



- 4



4,6

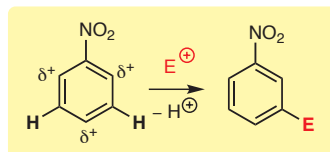


10,7

le doublet de l'atome d'azote participe à la délocalisation du noyau : pyrrole et aniline sont moins basiques que la cyclohexylamine

## ► Influence sur la régiosélectivité des réactions

La régiosélectivité des substitutions électrophiles sur le noyau aromatique est directement liée aux effets électroniques des substituants présents sur le noyau (Fiches 87 et 88).

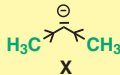


# Les effets électroniques et la réactivité des molécules

## ► Influence sur la stabilité des intermédiaires réactionnels

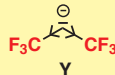
La stabilité et donc la réactivité des carbanions (atome de carbone porteur d'un doublet non liant, chargé négativement) et des carbocations (atome de carbone porteur d'une lacune électronique, chargé positivement) sont dépendants des effets électroniques de leurs substituants (Fiches 37 et 38).

### Carbanions



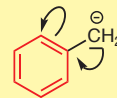
#### CH<sub>3</sub> : effet +I

- renforce la densité électronique sur l'atome de carbone et donc la réactivité
- diminue la stabilité



#### CF<sub>3</sub> : effet -I

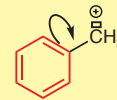
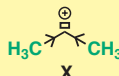
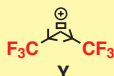
- diminue la densité électronique sur l'atome de carbone et donc la réactivité
- augmente la stabilité



#### noyau aromatique :

le doublet électronique est délocalisé, le carbanion est plus stable et moins réactif

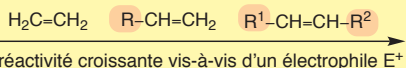
### Carbocations



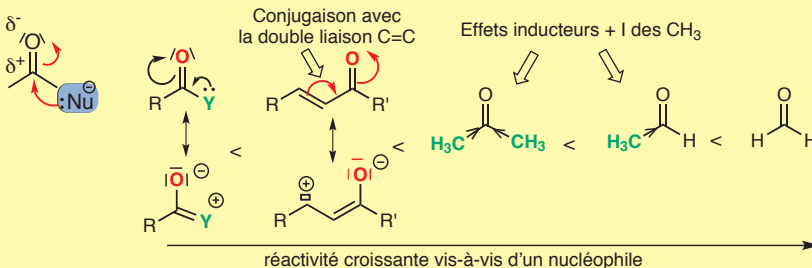
stabilité croissante

## ► Influence sur la réactivité des groupes fonctionnels

La réactivité des alcènes vis-à-vis des réactifs électrophiles s'accroît avec le nombre de groupes alkyles (effet +I) sur la double liaison.



Les réactions des nucléophiles sur les dérivés carbonyles sont d'autant plus faciles que l'atome de carbone du carbonyle est électrophilique.





2

Dessiner, nommer  
et identifier les molécules

# Les principales classes de composés

Les molécules organiques sont constituées d'un squelette hydrogéné-carboné pouvant comporter des insaturations (doubles ou triples liaisons) et/ou des groupes fonctionnels, liés à la présence d'hétéroatomes (atomes autres que H ou C), qui leur confèrent leurs propriétés.

## Principales fonctions en chimie organique\*

| Hétéroatome             | X (F, Cl, Br, I)                                     | N   | O  | S  |
|-------------------------|--|---|--|--|
| Fonctions monovalentes  | <br>halogénure d'alkyle                              | <br>amine<br><br>azide<br><br>nitro         | <br>alcool<br><br>phénol<br>(Ar = aromatique)<br><br>étheroxyde<br><br>époxyde | <br>thiol<br><br>thioéther               |
| Fonctions divalentes    | <br>dihalogénure d'alkyle                            | <br>imine<br><br>hydrazone                  | <br>aldéhyde<br><br>cétone<br><br>acétal, cétal                                | <br>thiocétone<br><br>dithio(a)cétal     |
| Fonctions trivalentes   | <br>trihalogénure d'alkyle<br><br>halogénure d'acide | <br>nitrile<br><br>amide                    | <br>acide carboxylique<br><br>ester<br><br>anhydride d'acide                   | <br>thioester                            |
| Fonctions tétravalentes | <br>phosgène   | <br>urée<br><br>carbamate<br><br>isocyanate | <br>dioxyde de carbone<br><br>carbonate  | <br>disulfure de carbone<br><br>xanthate |

\* Classement des fonctions par valence (nombre théorique d'atomes d'hydrogène à substituer aux hétéroatomes fonctionnels pour obtenir l'alcane saturé correspondant).

# Les éléments de nomenclature

Toute molécule organique peut être examinée comme un squelette hydrogénocarboné sur lequel sont greffés des groupes fonctionnels ou substituants. Partant de là, l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC ou IUPAC en anglais) a défini des règles qui permettent d'associer à une formule développée un nom systématique qui ne correspond qu'à ce composé.

Pour nommer un composé, il faut procéder en trois temps :

- 1 - Déterminer le nom de la chaîne carbonée principale qui constitue la base du nom,
- 2 - Indiquer la présence de groupes fonctionnels et/ou substituants à l'aide de préfixes et/ou suffixes,
- 3 - Préciser, si nécessaire, la structure tridimensionnelle à l'aide de stéréodescripteurs.

## La nomenclature des chaînes carbonées

Une chaîne carbonée peut être linéaire ou ramifiée (présence de substituants carbonés) ou encore cyclique.

### Noms de base des alcanes linéaires $C_nH_{2n+2}$

| n | Formule                        | Nom     | n  | Formule                         | Nom         |
|---|--------------------------------|---------|----|---------------------------------|-------------|
| 1 | CH <sub>4</sub>                | Méthane | 9  | C <sub>9</sub> H <sub>20</sub>  | Nonane      |
| 2 | C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>  | Éthane  | 10 | C <sub>10</sub> H <sub>22</sub> | Décane      |
| 3 | C <sub>3</sub> H <sub>8</sub>  | Propane | 11 | C <sub>11</sub> H <sub>24</sub> | Undécane    |
| 4 | C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> | Butane  | 12 | C <sub>12</sub> H <sub>26</sub> | Dodécane    |
| 5 | C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> | Pentane | 13 | C <sub>13</sub> H <sub>28</sub> | Tridécane   |
| 6 | C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> | Hexane  | 14 | C <sub>14</sub> H <sub>30</sub> | Tétradécane |
| 7 | C <sub>7</sub> H <sub>16</sub> | Heptane | 20 | C <sub>20</sub> H <sub>42</sub> | Eicosane    |
| 8 | C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> | Octane  | 30 | C <sub>30</sub> H <sub>62</sub> | Tricontane  |

**Alcanes cycliques :**  
ajouter le préfixe **cyclo**  
devant le nom de l'alcane  
linéaire correspondant



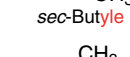
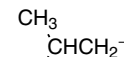
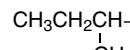
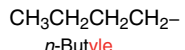
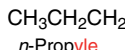
Cyclopropane



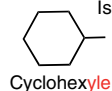
Cyclopentane

### Nommer un substituant alkyle

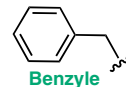
Remplacer la terminaison « ane » de l'alcane correspondant par « yle »



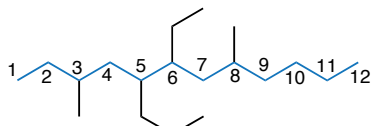
*n* = normal (linéaire)  
*sec* = secondaire  
*tert* = tertiaire



Quelques groupes carbonés  
aux noms particuliers  
à connaître



# Les éléments de nomenclature



6-Éthyl-3,8-diméthyl-5-propyldodécane

La chaîne la plus longue (donnant le nom de base) étant déterminée :

- 1) numéroté cette chaîne en attribuant aux substituants l'ensemble des indices de position le plus faible,
- 2) lister les substituants dans l'ordre alphabétique (sans tenir compte des préfixes multiplicatifs di, tri, tétra... ou de sec- ou tert-).

## ► Pour nommer les groupes fonctionnels

Les groupes fonctionnels sont nommés à l'aide de préfixes ou de suffixes.

– Groupes fonctionnels toujours désignés par un préfixe :

| Groupes fonctionnels | F      | Cl     | Br    | I    | NO <sub>2</sub> | RO     |
|----------------------|--------|--------|-------|------|-----------------|--------|
| Préfixe              | fluoro | chloro | bromo | iodo | nitro           | alcoxy |

R = alkyle

– Les insaturations sont toujours désignées par un suffixe :

| Groupes fonctionnels | Alcène | Alcyne |
|----------------------|--------|--------|
| Groupes fonctionnels |        |        |
| Nom                  | ène    | yne    |

– Groupes fonctionnels désignés par un préfixe ou par un suffixe :

| Ordre de priorité | Groupes fonctionnels | Préfixe        | Suffixe                |
|-------------------|----------------------|----------------|------------------------|
| 1                 | –COOH                | carboxy        | acide ...oïque*        |
| 2                 | –COOR                | alcoycarbonyl  | oate* de R             |
| 3                 | –COX                 | halogénoformyl | halogénure de ...oyle* |
| 4                 | –CONH <sub>2</sub>   | carbamoyle     | amide*                 |
| 5                 | –C≡N                 | cyano          | nitrile*               |
| 6                 |                      | formyl         | al*                    |
| 7                 |                      | oxo            | one*                   |
| 8                 | –OH                  | hydroxy        | ol                     |
| 9                 | –SH                  | mercapto       | thiol                  |
| 10                | –NH <sub>2</sub>     | amino          | amine                  |
| 11                | –C=NH                | imino          | imine*                 |

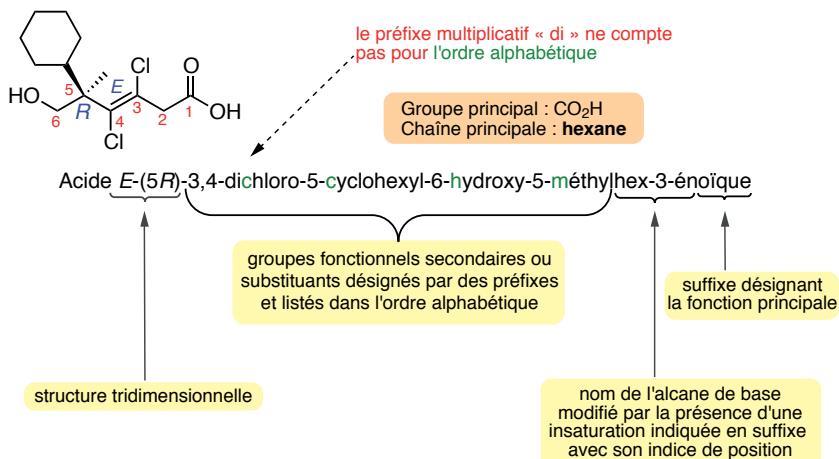
↗ permet de déterminer la fonction principale pour un composé polyfonctionnel  
↓ Ordre de priorité décroissant

\* signifie que l'atome C du groupe fonctionnel est inclus dans le nom de la structure de la chaîne principale

# La construction du nom d'un composé polyfonctionnel

Pour déterminer le nom d'un composé organique polyfonctionnel selon les règles de nomenclature substitutive établies par l'UICPA, il faut :

- 1- **Déterminer la fonction principale** (groupe le plus oxydé : voir ordre de priorité indiqué dans le tableau de nomenclature des groupes fonctionnels donné dans la fiche précédente). Elle **apparaîtra** dans le nom **en suffixe**. Hormis les insaturations qui apparaîtront en suffixe, les autres groupes fonctionnels apparaîtront en préfixes, rangés dans l'ordre alphabétique, précédés de leur indice de position.
- 2- **Déterminer la chaîne principale** (l'alcane correspondant fournira le nom de base du composé), en utilisant l'un des critères ci-après (énumérés par ordre de priorité). La chaîne principale doit comporter :
  - a) la fonction principale et si celle-ci est présente plusieurs fois dans la molécule, la chaîne principale doit en contenir le nombre maximal,
  - b) une longueur maximale,
  - c) le nombre maximal de doubles ou triples liaisons.
- 3- **Numéroter la chaîne principale** de manière à attribuer les plus petits indices possibles :
  - a) au(x) groupe(s) principal(aux) désigné(s) par un suffixe,
  - b) aux liaisons multiples,
  - c) à l'ensemble des substituants désignés par un préfixe.
- 4- **Préciser la structure tridimensionnelle** du composé à l'aide de stéréodescripteurs (*Z*, *E*, *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, *R*, *S*, *D*, *L*) placés avant le nom.

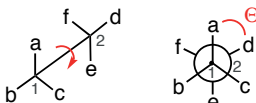




# Les conformations des molécules acycliques

Du fait de la « libre rotation » autour de la liaison simple carbone-carbone, une molécule organique acyclique peut généralement adopter une infinité de conformations c'est-à-dire de dispositions différentes de ses atomes dans l'espace. Celles-ci se déduisent les unes des autres par une ou des rotations autour de liaison(s) simple(s) C-C. Le passage d'une conformation à une autre, peu coûteux en énergie, ne nécessite aucune rupture de liaison. Les stéréoisomères de conformation s'interconvertissent habituellement rapidement entre eux à température ambiante et ne sont pas isolables. Ils peuvent parfois être détectés par spectroscopie.

La **rotation** autour de la liaison C1-C2 est possible car elle ne change pas le recouvrement orbitalaire de la liaison  $\sigma$

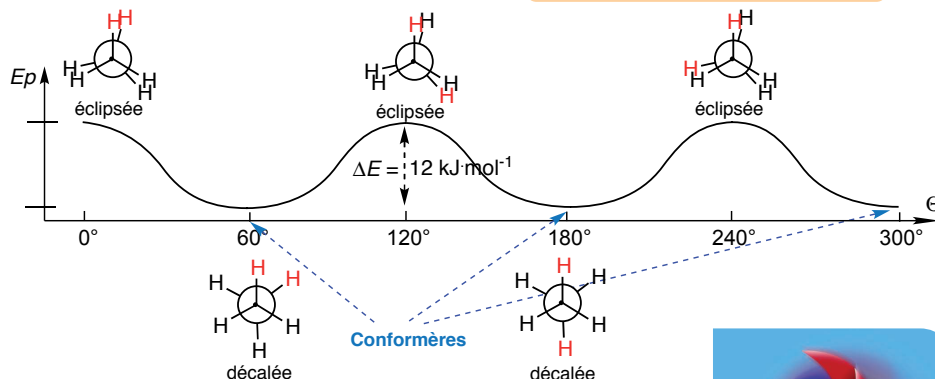


Une conformation différente pour chaque valeur de l'angle de torsion  $\Theta$

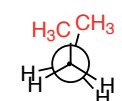
L'analyse conformationnelle permet de classer les différentes conformations d'une molécule en fonction de leur énergie potentielle ( $E_p$ ). Les conformations correspondant à un minimum significatif d'énergie potentielle sont appelées **conformères** : ils résultent principalement de la minimisation des gênes stériques.

## ► Analyse conformationnelle de l'éthane ( $C_2H_6$ )

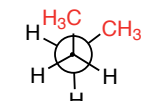
L'éthane possède deux conformations remarquables : **éclipsée** et **décalée**



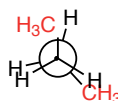
## ► Quatre conformations remarquables du butane ( $C_4H_{10}$ )



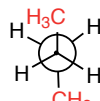
(+ 23  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ )



(+ 4  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ )



(+ 15  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ )



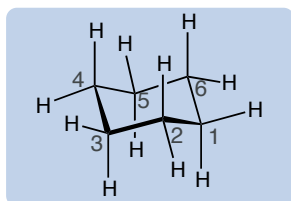
Comme le vent fait tourner le moulin, l'agitation thermique permet la rotation autour des liaisons simples C-C

# Les conformations du cyclohexane

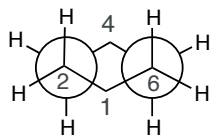
Les molécules cycliques (de taille supérieure à quatre chaînons) sont susceptibles d'adopter plusieurs conformations mais en nombre plus restreint que leurs homologues acycliques.

## ► Le cyclohexane non substitué

La molécule de cyclohexane  $C_6H_{12}$  ne peut être plane, chacun de ses atomes de carbone étant dans un environnement tétraédrique. Les conformations caractéristiques du cyclohexane sont les **conformations chaise et bateau** : elles ne présentent pas de tension angulaire. Les contraintes stériques sont minimales pour le **conformère chaise** qui est **thermodynamiquement le plus stable**.

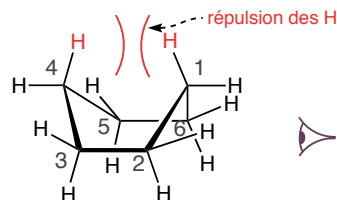


**conformère chaise**  
conformation la plus stable

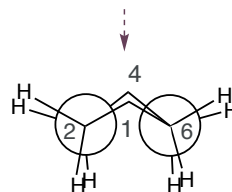


- conformation décalée  
- contraintes stériques minimales

Projection de Newman selon les liaisons C2-C3 et C6-C5



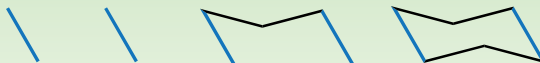
**conformation bateau**



- liaisons C-H éclipsées  
- conformation moins stable que la chaise

## Comment dessiner le cyclohexane en conformation chaise ?

- 1 - dessiner deux liaisons parallèles
- 2 - relier le haut de ces liaisons par un V aplati
- 3 - relier le bas par le même V inversé

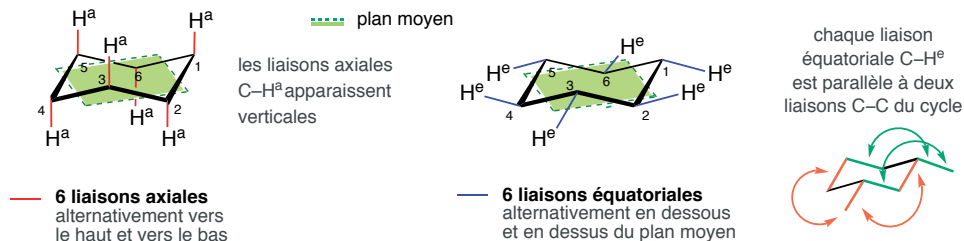


deux liaisons C-C du cycle diamétralement opposées sont parallèles



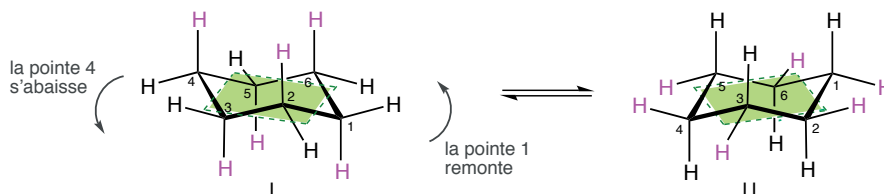
# Les conformations du cyclohexane

Dans la conformation chaise, **les liaisons axiales** sont perpendiculaires au plan moyen du cycle (plan qui passe par le milieu des liaisons C–C) et **les liaisons équatoriales** sont quasi-parallèles à ce plan.



Le cyclohexane possède deux conformères chaise de même énergie qui sont en équilibre. Leur interconversion par rotation autour des liaisons C–C du cycle est rapide à température ambiante (la barrière énergétique à franchir est de 43 kJ·mol<sup>-1</sup>).

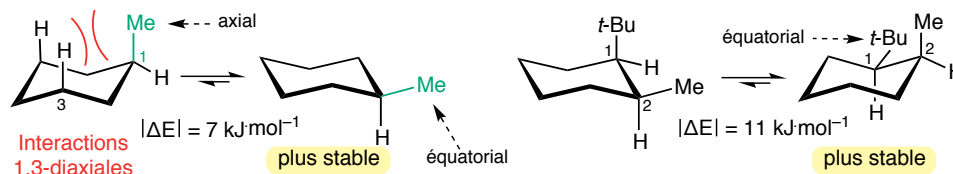
## Équilibre d'interconversion entre les deux conformères chaise I et II



- tout carbone situé au-dessus du plan moyen bascule en dessous et vice versa
- toute liaison axiale devient équatoriale et réciproquement
- l'orientation d'une liaison (vers le haut ou vers le bas) par rapport au plan moyen reste inchangée

## Le cyclohexane substitué

Les deux conformations chaise d'un cyclohexane substitué n'ont pas la même énergie : l'équilibre est déplacé vers la **conformation la plus stable** comportant la **majorité des substituants en position équatoriale** (en priorité les plus volumineux) ce qui minimise les interactions stériques.



# Les stéréodescripteurs *Z/E*, *cis/trans* et *R/S*

Deux stéréoisomères de configuration correspondent à des dispositions spatiales différentes des atomes, ne s'interconvertissant pas sans ruptures de liaisons. Pour distinguer et **nommer deux stéréoisomères de configuration**, il est nécessaire d'**utiliser des stéréodescripteurs** (*R/S*, *Z/E*, *D/L*, *cis/trans*, *syn/anti*...) qui précisent les configurations absolues ou relatives. Les stéréodescripteurs sont définis à partir de règles de priorités entre atomes ou groupes d'atomes liés à l'élément donnant lieu à la stéréoisométrie de configuration et que l'on appelle règles CIP.

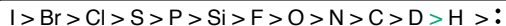
## ► Règles CIP : règles séquentielles de Cahn, Ingold et Prélog

Les règles CIP permettent de définir un ordre de priorité entre les différents substituants portés par un atome particulier (tétraogonal ou trigonal) appelé atome central, autour duquel on souhaite préciser la configuration. Les différents groupes sont classés en fonction de la nature de l'atome (en position  $\alpha$  ou rang 1) qui les relie directement à l'atome central.

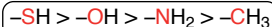
### - Priorité à l'atome de rang 1 de numéro atomique *Z* le plus élevé

D'où les classements par exemple :

> signifie  
« prioritaire sur »

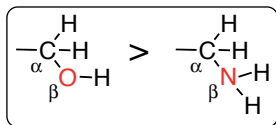


Pour un même élément, un isotope plus lourd est prioritaire

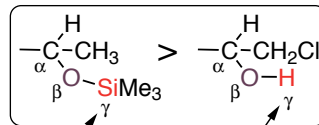
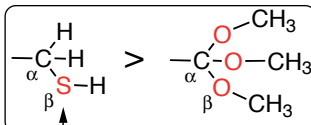


Doublet = substituant de plus faible priorité

### - Si ambiguïté de classement entre des atomes identiques au rang 1 (position $\alpha$ ), comparer au rang 2 (position $\beta$ ) ou au rang suivant, etc.

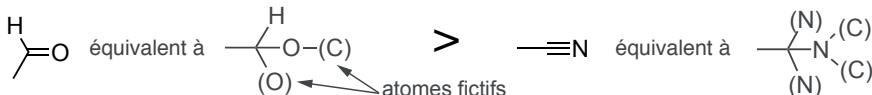


Un seul atome de numéro atomique supérieur suffit à conférer la priorité



Choix par comparaison au rang suivant ( $\gamma$  ici) en continuant par le chemin prioritaire

### - Liaisons multiples $X=Y$ (ou $X \equiv Y$ ) : *X* est considéré comme lié à 2 (ou 3) atomes *Y*



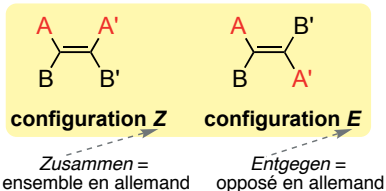
## ► Stéréodescripteurs *Z/E* et *cis/trans*

La distinction entre deux stéréoisomères de configuration correspondant à une **position relative de substituants** prioritaires (selon les règles CIP) du même côté ou bien de part et d'autre, soit d'une double liaison (alcènes, imines, oximes), soit d'un cycle (assimilé à un plan) se fait à l'aide des stéréodescripteurs *Z/E* ou *cis/trans* respectivement.

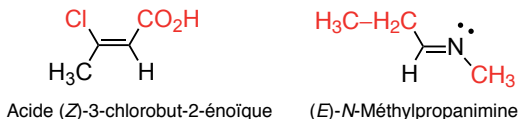
# Les stéréodescripteurs *Z/E*, *cis/trans* et *R/S*

si  $A > B$  et  $A' > B'$  selon les règles CIP

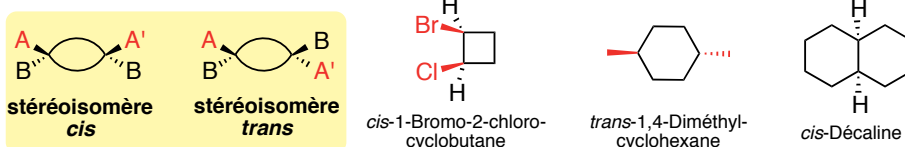
– Configurations autour d'une double liaison :



**Pas de rotation autour d'une double liaison**  
→ possibilité de configurations distinctes



– Composés cycliques : si  $A > B$  et  $A' > B'$



## ► Stéréodescripteurs *R/S* : configuration absolue d'un centre stéréogène

Un **carbone asymétrique** (noté  $C^*$ ), c'est-à-dire substitué par quatre substituants différents, est un **centre stéréogène**. Il possède deux dispositions spatiales différentes non superposables pour ses substituants : l'une possède la configuration absolue *R*, l'autre *S*. Cette nomenclature n'est pas limitée à l'atome de carbone (même s'il s'agit du cas le plus fréquent) mais s'applique à tout centre stéréogène tétraédrique (azote, phosphore, soufre...).

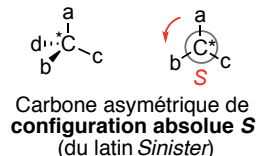
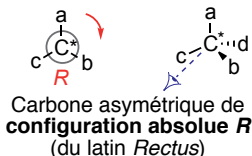
1 - Classer les substituants selon les règles de CIP :  
 $a > b > c > d$

2 - Faire une projection de Newman selon :  
 $C^* \rightarrow$  **substituant "d"**  
substituant "d" placé à l'arrière

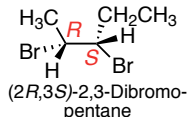
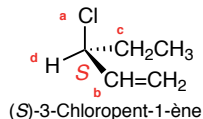
3 - Suivre  $a \rightarrow b \rightarrow c$  :  
– sens horaire : **R**  
– sens antihoraire : **S**

Détermination de la configuration absolue d'un centre stéréogène

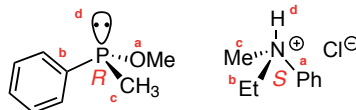
Si  $a > b > c > d$



La configuration absolue des centres stéréogènes est indiquée au début du nom



Exemples avec centres stéréogènes autres que  $C^*$

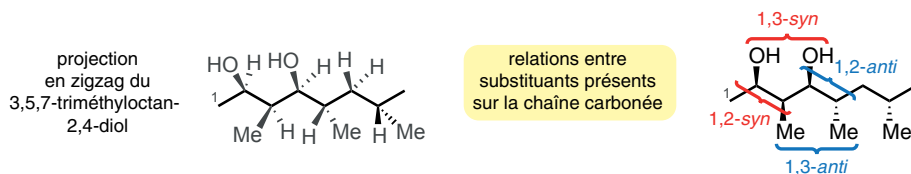


## Les stéréodescripteurs *syn/anti* et D/L

Un composé organique possède souvent plusieurs centres stéréogènes : le stéréoisomère considéré est nommé en précisant la configuration absolue *R* ou *S* de chacun de ses centres stéréogènes, numérotés. Il peut se révéler commode de pouvoir simplement préciser, à l'aide des stéréodescripteurs *syn* et *anti*, la configuration relative de deux centres stéréogènes présents sur une chaîne carbonée.

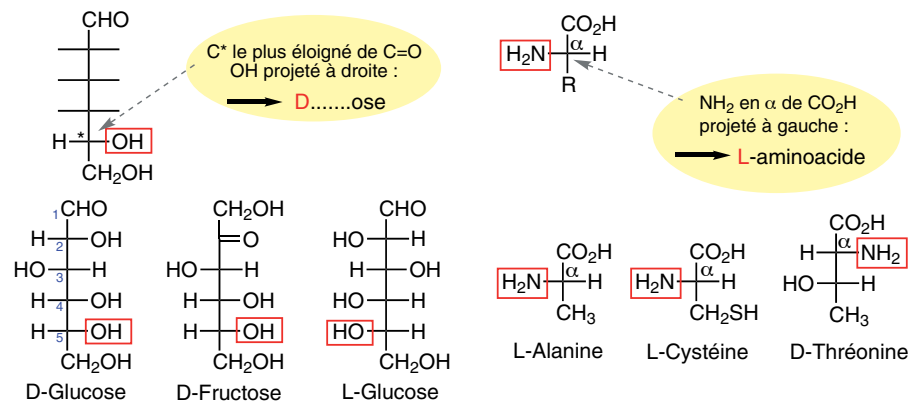
### ► La nomenclature *syn/anti* : relation entre groupements sur une chaîne carbonée

En accord avec leur tendance à adopter une conformation décalée autour de chaque liaison C—C, les chaînes carbonées sont souvent représentées sous forme d'une ligne brisée en zigzag, inscrite dans un plan (plan de la feuille), les substituants étant en avant ou en arrière de ce plan. Si **deux substituants sont du même côté** du plan, leur **relation** est dite ***syn***. S'ils sont **de part et d'autre** du plan, leur **relation** est dite ***anti***.



### ► La nomenclature D/L

Très utilisée en **chimie des sucres et des  $\alpha$ -aminoacides**, la nomenclature D/L permet de préciser la **configuration absolue d'un carbone asymétrique précis** pour ces molécules. Un sucre appartient à la série D (respectivement L) si l'hydroxyle porté par le carbone asymétrique le plus éloigné de la fonction la plus oxydée (aldéhyde ou cétone) est à droite (respectivement à gauche) en projection de Fischer. Pour les  $\alpha$ -aminoacides, c'est la position du groupement  $\text{NH}_2$  en  $\alpha$  de l'acide carboxylique qui permet de déterminer leur appartenance à la série L ou D.



Notons que pour décrire complètement la stéréochimie d'un sucre, la configuration de chacun de ses carbones asymétriques devra être précisée à l'aide de son numéro suivi du stéréodescripteur *R* ou *S*.

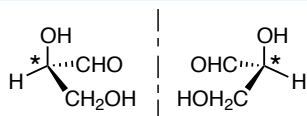
# La chiralité et l'activité optique

## Notion de chiralité

Une molécule qui n'est pas superposable à son image dans un miroir plan (image spéculaire) est une **molécule chirale**. L'adjectif chiral vient du mot grec *kheir* = main. La main droite image spéculaire et non superposable à la main gauche est un exemple d'objet chiral.

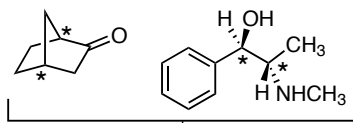
Une molécule superposable à son image dans un miroir plan est dite achirale ; elle est symétrique.

Pour déterminer si une molécule est chirale, il faut vérifier sa non-identité avec son image spéculaire ou bien rechercher l'absence d'éléments de symétrie (centre, plan ou axe de rotation-réflexion).



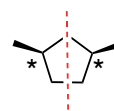
molécule **chirale**

Une molécule qui présente un carbone asymétrique (C\*) est chirale



molécules **chirales**

plan de symétrie



molécule **achirale**

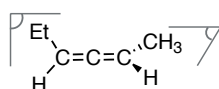


Une molécule contenant plusieurs C\* n'est pas nécessairement chirale

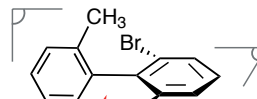


Gants et chaussures sont des objets chiraux

Exemples de **molécules chirales** ne possédant pas de centre(s) stéréogène(s)



allène 1,3-disubstitué



biphényle trisubstitué



dérivé spiranique

- rotation bloquée autour de cette liaison par les substituants en *ortho*  
- noyaux aromatiques dans deux plans perpendiculaires (atropoisomérisation)

## Activité optique et pouvoir rotatoire

Contrairement aux molécules achirales, **les molécules chirales** ont la propriété de faire tourner le plan de polarisation d'un faisceau de lumière polarisée plane qui les traverse ; elles sont dites **optiquement actives**. L'angle de rotation de la lumière  $\alpha_{lu}$  peut être mesuré à l'aide d'un polarimètre. Selon que la lumière est déviée vers la gauche ou vers la droite, la valeur de  $\alpha_{lu}$  est  $< 0$  ou  $> 0$  respectivement. Le **pouvoir rotatoire spécifique**  $[\alpha]_D$ , est une donnée physique caractéristique d'un composé chiral, pour un solvant, une longueur d'onde et une température donnés.

**Pouvoir rotatoire spécifique**

$$[\alpha]_D^T = \frac{\alpha_{lu}}{l \cdot c}$$

$\alpha_{lu}$  (en degré)

$l$  = longueur de la cellule (en dm)

$c$  = concentration du composé analysé (en g.mL)

$T$  = température en °C

$D$  = raie D du sodium, longueur d'onde : 589 nm

## L'énantiométrie

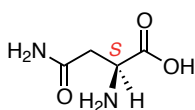
Deux molécules, images dans un miroir plan et non superposables, sont chirales et sont appelées **énantiomères**.

Les configurations absolues des centres stéréogènes de deux énantiomères sont inversées : les centres de configuration absolue *R* de l'un sont de configuration absolue *S* pour l'autre et vice versa.

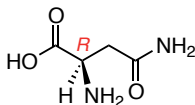
► **Propriétés des énantiomères**

Deux énantiomères possèdent des propriétés physico-chimiques identiques (températures de fusion, d'ébullition, densité, polarité, solubilité ou spectres dans un solvant achiral...) ce qui rend leur séparation difficile. Leur **action sur la lumière polarisée** est en revanche **différente** : leurs **pouvoirs rotatoires spécifiques** sont **identiques en valeur absolue mais de signes opposés**.

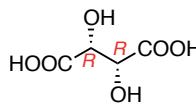
**Exemples de trois couples d'énantiomères**



(*S*)-(-)-Asparagine  
goût amer  
 $[\alpha]_D^{20} - 5,4$  (H<sub>2</sub>O)



(*R*)-(+)-Asparagine  
goût sucré  
 $[\alpha]_D^{20} + 5,4$  (H<sub>2</sub>O)



Acide (*R,R*)-tartrique  
 $[\alpha]_D^{20} + 12$  (H<sub>2</sub>O)

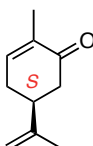


Acide (*S,S*)-tartrique  
 $[\alpha]_D^{20} - 12$  (H<sub>2</sub>O)

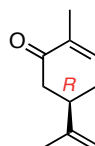
pas de relation entre signe de  $[\alpha]_D$  et configurations absolues *R* ou *S*



Graines de carvi  
(cumin)



(*S*)-(+)-Carvone  
odeur de cumin  
 $[\alpha]_D^{20} + 61$  (pur)



(*R*)-(-)-Carvone  
odeur de menthe  
 $[\alpha]_D^{20} - 61$  (pur)



Feuilles de menthe

Chimiquement, deux énantiomères réagissent de la même façon en présence de réactifs achiraux. Ce n'est plus nécessairement le cas vis-à-vis de réactifs chiraux tels que les enzymes ou les récepteurs biologiques. Ainsi les énantiomères peuvent avoir des propriétés très différentes (goût, odeur, activité thérapeutique, toxicité...).

► **Mélange d'énantiomères**

Un mélange, en proportions égales (50/50), des deux énantiomères est appelé mélange racémique ; celui-ci, noté ( $\pm$ ), a un **pouvoir rotatoire nul**.

Un mélange d'énantiomères, enrichi en l'un des énantiomères, est caractérisé par son **excès énantiomérique** « ee ».

$$ee = \% \text{ énantiomère 1} - \% \text{ énantiomère 2} \quad \text{ou} \quad ee = \frac{[\alpha]_{\text{mélange d'énantiomères}}}{[\alpha]_{\text{énantiomère pur}}} \times 100$$

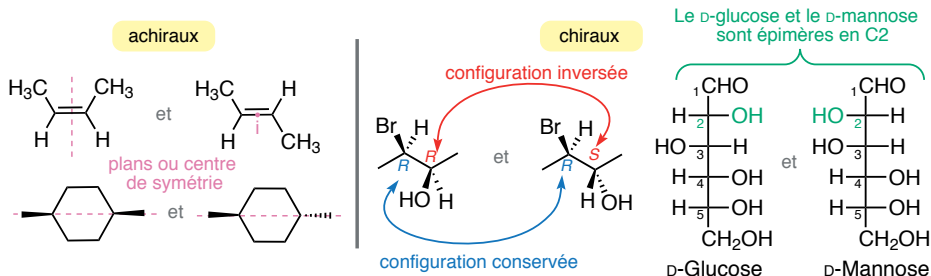
# La diastéréoisoméris

Les **diastéréoisomères** sont des **stéréoisomères de configuration** qui ne sont pas images dans un **miroir plan**. En d'autres termes, deux stéréoisomères de configuration distincts qui ne sont pas énantiomères sont diastéréoisomères. La relation de diastéréoisoméris peut être liée :

- à la disposition *Z/E* ou *cis/trans* de substituants par rapport à une double liaison ou à un cycle, respectivement ;
- à la présence de plusieurs centres stéréogènes.

Des diastéréoisomères peuvent être chiraux ou non. Deux diastéréoisomères qui ne diffèrent que par la configuration absolue d'un seul centre stéréogène sont appelés **épimères**.

## Exemples de couples de diastéréoisomères

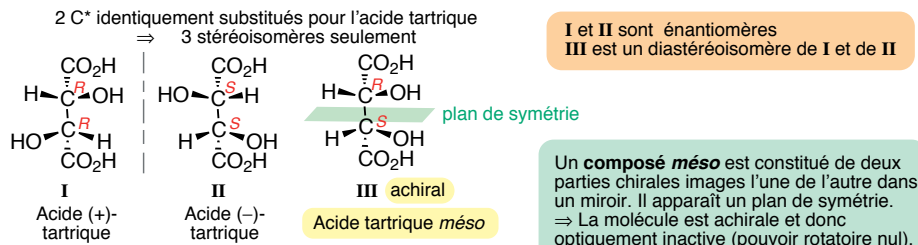


## Les propriétés physico-chimiques des diastéréoisomères

Contrairement aux énantiomères, les diastéréoisomères n'ont pas la même énergie. Leurs **propriétés physiques** sont différentes (températures de fusion, d'ébullition, vitesses de migration sur une phase stationnaire achirale, moments dipolaires...) ce qui les rend séparables par les méthodes usuelles (recristallisation, distillation, chromatographie...). Ils diffèrent également par leurs propriétés spectroscopiques : on peut doser un mélange de diastéréoisomères à l'aide d'un spectre de RMN du proton par exemple. Les propriétés chimiques de diastéréoisomères peuvent être voisines ou très différentes selon les cas.

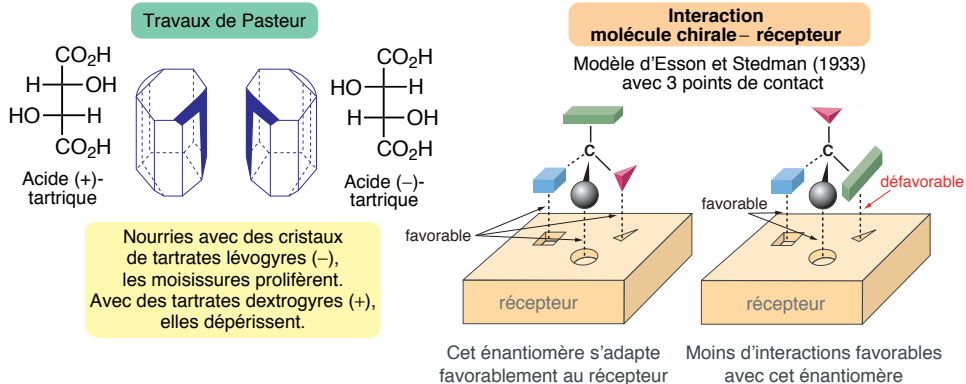
## Les stéréoisomères d'un composé à n centres stéréogènes

Une molécule comportant n centres stéréogènes présente 2<sup>n</sup> stéréoisomères de configuration au maximum. L'apparition de symétries peut réduire le nombre total de stéréoisomères.

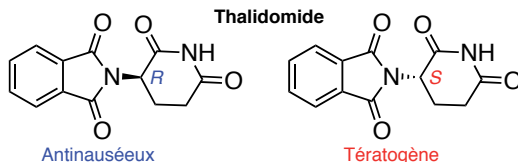


## De l'importance d'être chiral

Les molécules organiques naturelles sont le plus souvent chirales. C'est Louis Pasteur qui en 1848 mit en lumière le rôle déterminant de l'asymétrie dans les systèmes vivants, lors de ses travaux sur les sels de l'acide tartrique, constituants du vin. Au début du XX<sup>e</sup> siècle, Paul Ehrlich (prix Nobel de médecine en 1908) fut le premier à avancer l'idée fondamentale qu'un composé ne pouvait agir que s'il se fixait sur sa cible (ou récepteur) : « *corpora non agunt nisi fixate* ». Le récepteur étant lui-même chiral, on comprend aisément que deux énantiomères ne pourront avoir la même qualité d'interaction avec le récepteur : leurs propriétés biologiques seront donc différentes.



Les différences de propriétés biologiques entre deux énantiomères peuvent aussi bien être anodines (différences d'odeur, de goût...) que dramatiques. L'exemple historique, qui a fait prendre conscience à l'industrie pharmaceutique du problème de la chiralité, est celui du thalidomide. Prescrit dans les années 60 aux femmes enceintes comme sédatif et anti-nauséeux, il a été administré sous forme racémique et a été à l'origine de la naissance de plus de 10 000 nouveau-nés atteints de malformations sévères. Il s'est avéré que seul l'énantiomère de configuration *R* possédait l'effet sédatif anti-nausées recherché mais que malheureusement l'énantiomère *S* était tératogène.



Administrer uniquement l'énantiomère *R* n'aurait pas permis d'éviter le drame car il a été montré que le centre stéréogène du thalidomide se racémisait (inversion de configuration) *in vivo*.

Dans certains cas, un seul des énantiomères présente l'activité recherchée, alors que le second ne présente aucune activité. L'administration du composé sous forme racémique est toutefois à éviter car l'ingestion de 50% d'une substance a priori inutile demeure risquée.

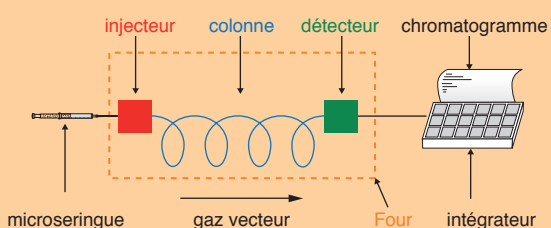
Pour cette raison et depuis le problème de santé publique lié au thalidomide, s'est développée la synthèse asymétrique. Ce domaine, incontournable maintenant en chimie organique, reprend les outils de la synthèse classique mais les adapte de manière à pouvoir préparer sélectivement un énantiomère d'une molécule chirale, sans avoir recours à des séparations d'intermédiaires ou de produits racémiques.

# La chromatographie

Méthode d'analyse qualitative et quantitative d'échantillons, la chromatographie consiste à séparer les divers constituants d'un mélange en l'entraînant par le courant d'un fluide liquide ou gazeux (phase mobile) le long d'un support le plus souvent solide (phase stationnaire). Les composants du mélange qui présentent une forte affinité avec la phase stationnaire seront plus retenus que d'autres composants qui suivront simplement le flux de la phase mobile.

## ► La chromatographie en phase gazeuse (CPG)

La chromatographie en phase gazeuse sépare des entités chimiques à l'état gazeux. La phase stationnaire est une longue et fine colonne remplie d'un solide finement broyé. La phase mobile est un gaz inerte (He, N<sub>2</sub>).



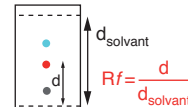
L'**injecteur** vaporise et entraîne, avec le gaz vecteur, quelques microlitres du mélange à analyser dans la colonne. La **colonne** contenant la phase stationnaire sépare les constituants du mélange à des vitesses différentes et caractérisées par leur temps de rétention  $t_R$ . Le **détecteur** enregistre un signal dont l'exploitation conduit à un chromatogramme. L'ensemble « le four » est thermostaté à une température pouvant aller jusqu'à 400 °C.

## ► La chromatographie en phase liquide (CPL)

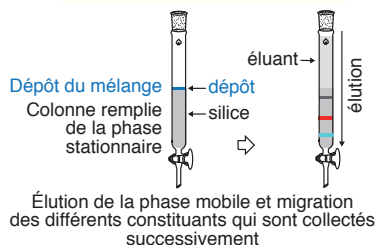
La chromatographie en phase liquide sépare des entités chimiques à l'état liquide ou dissoutes dans un solvant. La phase stationnaire est un solide en poudre introduit dans une colonne ou déposé sur une plaque support. La phase mobile est un liquide (solvant pur ou un mélange de solvants).

### CCM (Chromatographie sur Couche Mince)

1. Dépôt du mélange à analyser  
Plaque CCM recouverte de la phase stationnaire (silice, alumine)
2. Éluion de la phase mobile par capillarité et migration des différents constituants  
Plaque déposée dans un cuve contenant la phase mobile
3. Révélation des tâches (UV, réactifs...)  
Caractéristique d'un produit : son rapport frontal  $R_f$



### La chromatographie sur colonne



### CLHP (Chromatographie Liquide Haute Performance) ou HPLC (High Performance Liquid Chromatography)



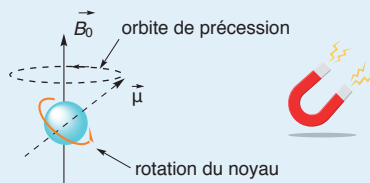
Technique séparative très répandue. Appareillage composé d'une pompe (injection de l'éluant sous pression), d'un injecteur, d'une colonne (phase stationnaire), d'un détecteur et d'un analyseur.

## La RMN : théorie

La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) est une technique très utile pour l'identification des molécules, notamment en chimie organique. Elle fournit des informations sur la structure de la molécule (position des atomes, relation entre eux). Basée sur les propriétés magnétiques de certains noyaux atomiques, elle consiste à observer les transitions entre 2 niveaux d'énergie consécutifs d'un noyau soumis à un champ magnétique.

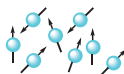
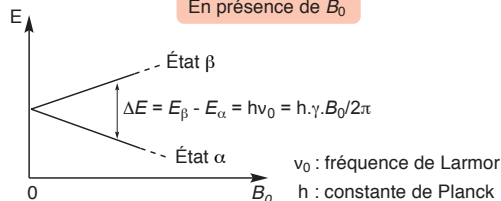
## ▶ Le spin nucléaire

De nombreux noyaux atomiques possèdent un spin nucléaire. Celui-ci est caractérisé par le nombre quantique de spin  $I$  (analogue à  $s$  pour l'électron) entier ou demi-entier. Il correspond, dans la théorie classique, au mouvement de rotation intrinsèque du noyau autour d'un axe auquel est associé un moment cinétique  $\vec{\sigma}_I$ . Un noyau de spin non nul se comporte comme un petit aimant et possède un moment magnétique  $\vec{\mu}$ . Placé dans un champ magnétique  $\vec{B}_0$ , ce moment magnétique se met à tourner (il précesse) autour d'un axe suivant la direction du champ appliqué à la vitesse  $2\pi\nu_0$ .  $\nu_0$  est la fréquence de Larmor du noyau (ou fréquence de précession). Elle dépend du champ appliqué  $\vec{B}_0$  selon la relation  $\nu_0 = \gamma B_0 / 2\pi$ ,  $\gamma$  désignant le rapport gyromagnétique caractéristique du noyau.



## ▶ Principe de la RMN et condition de résonance

En l'absence de champ magnétique, les spins nucléaires sont orientés de façon aléatoire. Placés dans un champ magnétique  $\vec{B}_0$ , un noyau de spin  $I$  non nul peut prendre  $2I+1$  orientations par rapport à la direction du champ (levée de dégénérescence appelée **effet Zeeman**). Ainsi par exemple, le proton ( $^1\text{H}$ ) qui possède un spin nucléaire  $I = 1/2$  prend 2 orientations (l'une dans la même direction que le champ appliqué, état énergétique favorable  $\alpha$ , l'autre dans une orientation antiparallèle au champ appliqué, position énergétique défavorable  $\beta$ ).

Exemple d'un proton  $^1\text{H}$  isolé ( $I = 1/2$ )En l'absence de  $\vec{B}_0$ En présence de  $\vec{B}_0$ 

La résonance consiste au passage du noyau d'un état énergétique  $\alpha$  à un état énergétique défavorable  $\beta$ . Cette transition demande un apport énergétique fourni par un champ magnétique  $\vec{B}_1$  perpendiculaire à  $\vec{B}_0$  et de radiofréquence RF égale à la fréquence de Larmor. Le spectromètre détecte le retour à l'état fondamental ( $\beta \rightarrow \alpha$ ). Ceci se traduit par une raie apparaissant à une fréquence  $\nu_{\text{res}}$  grâce à une opération mathématique (transformée de Fourier). Dans une molécule, tous les protons n'ont pas le même environnement ; ils ne ressentent pas exactement le même champ localement et par conséquent leurs fréquences de précession sont différentes. Ainsi pour faire résonner tous les protons d'une même molécule, il est nécessaire d'appliquer des RF croissantes.

### ► Conditions d'observation d'un signal RMN

1. Seuls les noyaux possédant un moment nucléaire et donc un spin nucléaire  $I$  non nul sont observables par RMN.

| $A$<br>$Z$<br>$X$ | A      | Z      | $I$            | Exemples   |
|-------------------|--------|--------|----------------|--|
|                   | pair   | pair   | 0 (pas de RMN) | $^{12}_6\text{C}$ , $^{16}_8\text{O}$                  |
|                   | pair   | impair | entier         | $^2_1\text{H}$ , $^{14}_7\text{N}$                     |
|                   | impair | impair | demi entier    | $^1_1\text{H}$ , $^{13}_6\text{C}$ , $^{19}_9\text{F}$ |

2. L'abondance isotopique



$$I = 1/2$$

Abondance isotopique = 99,985 %

Très facilement détectable



$$I = 0$$

Abondance isotopique = 98,90 %

Pas détectable malgré son abondance isotopique élevée



$$I = 1/2$$

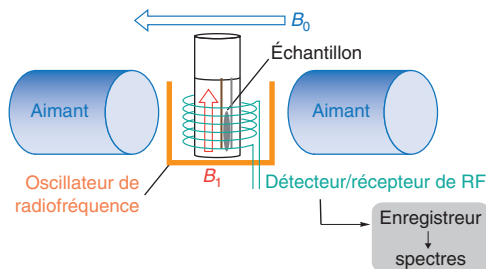
Abondance isotopique = 1,10 %

Détectable malgré son abondance isotopique faible

3. La valeur du rapport gyromagnétique  $\gamma$

| Noyaux       | $\gamma$ ( $10^6 \text{ rad}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{T}^{-1}$ ) | Noyaux          | $\gamma$ ( $10^6 \text{ rad}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{T}^{-1}$ ) |
|--------------|---|-----------------|---|
| $^1\text{H}$ | 267,513   | $^{13}\text{C}$ | 67,262  |
| $^2\text{H}$ | 41,066  | $^{19}\text{F}$ | 251,662   |

### ► Le spectromètre de RMN : l'instrument



### Application : l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM ou imagerie par résonance magnétique est basée sur le principe de la RMN. Technique d'imagerie médicale récente, elle permet d'obtenir des vues en deux ou trois dimensions de l'intérieur du corps (système nerveux central, des muscles et des tumeurs) de façon non invasive et non irradiante.



Le spectre de RMN  $^1\text{H}$ 

Un spectre RMN comporte des pics ou séries de pics appelés « signaux » correspondant à la résonance des différents protons présents dans la molécule. Ces signaux sont placés sur un axe horizontal.

## ▶ Préparation d'un échantillon

La molécule à analyser (2-5 mg) est placée dans un solvant dans lequel les protons  $^1\text{H}$  ont été remplacés par du deutérium ( $^2\text{H}$ ) pour ne pas interférer avec l'analyse ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ ...). La RMN est une technique non destructive car il est possible de récupérer le produit par évaporation du solvant.



## ▶ Environnement chimique et déplacement chimique

Lorsqu'un proton  $^1\text{H}$  non isolé (molécule) est placé dans un champ  $\vec{B}_0$ , les électrons de chaque atome entourant le proton se mettent en mouvement. Au voisinage de chaque proton, le champ magnétique induit par l'environnement électronique ( $\vec{B}_{\text{induit}} = -\sigma_A \vec{B}_0$ ,  $\sigma_A$  étant la constante d'écran ou de blindage de l'atome A) diminue le champ ressenti localement par le noyau A [ $B_{\text{loc}} = B_0(1 - \sigma_A)$ ] et modifie sa fréquence de résonance  $\nu_A$ . La grandeur physique représentée en abscisse sur un spectre RMN est le **déplacement chimique  $\delta$** . Elle est indépendante de  $B_0$  et de  $\nu_0$  et donc du spectromètre utilisé. Le déplacement chimique s'exprime en partie par million (ppm) et se mesure par rapport à une référence, le tétraméthylsilane  $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ , en abrégé TMS. Pour les spectres RMN  $^1\text{H}$ , les  $\delta$  se situent entre 0 (TMS) et 15 ppm.

$$\nu_A = \frac{\gamma B_0(1 - \sigma_A)}{2\pi}$$

$$\delta_A = 10^6 \cdot \frac{\nu_A - \nu_{\text{TMS}}}{\nu_0}$$

$\nu_A$  = fréquence de résonance du proton A  
 $\nu_{\text{TMS}} = 0$  Hz  
 $\nu_0$  = fréquence de Larmor (voir fiche 24)

Le déplacement chimique d'un atome dépend de son environnement.

- Plus le proton A est proche d'un atome électroattracteur (-I, -M), plus  $\sigma_A$  sera petite et  $\delta_A$  élevé
- Plus le proton A est proche d'un atome électrodonneur (+I, +M), plus  $\sigma_A$  sera élevée et  $\delta_A$  petit



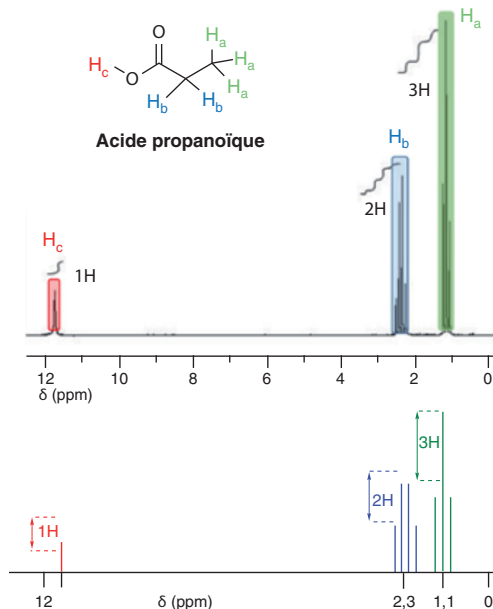
Les protons qui possèdent le même environnement chimique sont dits « chimiquement équivalents » et ont le même  $\delta$ .

## ▶ L'intégration

La courbe d'intégration permet de déterminer le nombre de protons équivalents entre eux et les proportions entre les différents types de protons, les hauteurs étant proportionnelles au nombre de protons responsables du signal.

## ▶ La multiplicité des signaux

Si le déplacement chimique est la première information apportée par le spectre RMN, la structure fine des massifs qui découle du couplage spin-spin en apporte une seconde. Les noyaux de chaque proton situé à proximité du proton qui entre en résonance vont, par leur moment magnétique, modifier la valeur du champ appliqué à ce dernier. La force de l'interaction se mesure par un couplage  $J$  exprimé en Hz. Dans le cas où un proton a un seul voisin, l'influence de celui-ci entraînera un dédoublement du pic. L'espacement entre les deux pics est la constante de couplage  $J$ . Pour les systèmes faiblement couplés ayant des protons équivalents, la multiplicité est de  $2nI + 1$  pics où  $n$  est le nombre de voisins. Dans le cas de la RMN du proton,  $I = 1/2$ , on a donc  $n + 1$  pics. Les intensités des pics suivent le triangle de Pascal.

Le spectre de RMN  $^1\text{H}$ ► Interprétation d'un spectre RMN- $^1\text{H}$  : exemple de l'acide propanoïque

Le spectre présente trois types de protons :

- $\text{H}_c$  est le plus déblindé (proton d'acide carboxylique avec  $\delta_c > 11$  ppm) ;
- $\text{H}_a$  et  $\text{H}_b$  (protons de groupes alkyles) sont les plus blindés, leur  $\delta$  est inférieur à 3 ppm. On a :  $\delta_c > \delta_b > \delta_a$ . Les protons de type « a » sont chimiquement équivalents. Ayant deux voisins ( $\text{CH}_2$ ), leur signal est un triplet dont les raies sont espacées de la constante de couplage  $J$ . Les protons « b » sont également équivalents. Ils apparaissent sous forme de doublet car ils sont couplés aux trois protons voisins ( $\text{CH}_3$ ). L'écart entre les raies est égal à la constante de couplage  $J$ . Des tables de déplacements chimiques permettent d'identifier les protons liés à des groupes caractéristiques.

► Évaluation de la qualité et de l'authenticité d'un vin par RMN- $^1\text{H}$ 

L'analyse par RMN- $^1\text{H}$  d'un vin offre un moyen facile et rapide de quantification des composés présents dans l'échantillon. Le spectre peut être considéré comme une empreinte moléculaire. Cette empreinte, affectée par de nombreux facteurs (vinification, pratiques agronomiques, conditions géographiques) est utilisée pour le contrôle de qualité et l'authentification d'un vin. Elle permet une vérification de la variété, de l'origine et du millésime. Elle indique éventuellement des contaminations ou des anomalies présentes (fraudes par exemple).

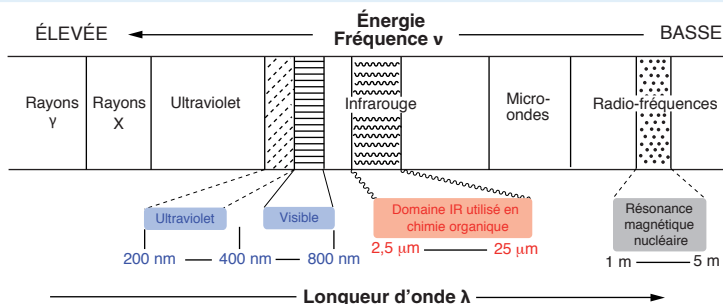


# Les spectroscopies d'absorption UV-visible & IR

La spectroscopie de rayonnement étudie l'interaction entre un échantillon et un rayonnement électromagnétique. Selon la région du spectre électromagnétique utilisée [radiation caractérisée par sa longueur d'onde  $\lambda$ , sa fréquence  $\nu$  ( $\nu = c/\lambda$ ,  $c$  = vitesse de la lumière =  $3,00 \cdot 10^8$  m·s<sup>-1</sup>) et l'énergie des photons associés  $E = h\nu = hc/\lambda$  ( $h$  = constante de Planck =  $6,63 \cdot 10^{-34}$  J·s)], ces interactions se manifestent par des phénomènes d'absorption, d'émission ou de diffusion.

## ▶ Le spectre des radiations électromagnétiques

Le spectre électromagnétique s'étend sur une très large gamme de fréquences et de longueurs d'ondes. Aux courtes longueurs d'ondes sont associées des photons de haute énergie et vice versa. Les domaines utilisés pour la spectroscopie d'absorption en chimie organique sont l'UV-visible (200 à 800 nm) et l'infrarouge (IR ; 2,5 à 25  $\mu$ m).



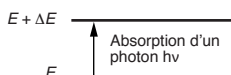
## ▶ La spectroscopie d'absorption

L'énergie d'une molécule peut être décomposée en la somme de son énergie cinétique de translation (non quantifiée) et de son énergie propre qui comprend trois composantes quantifiées, rotationnelle (autour du barycentre de la molécule), vibrationnelle (atomes) et électronique.

$$E = E_{\text{translation}} + E_{\text{rotation}} + E_{\text{vibration}} + E_{\text{électronique}}$$

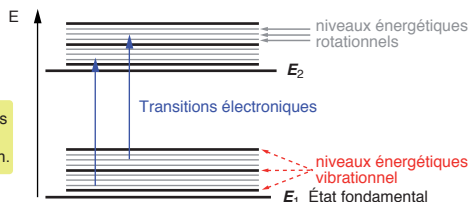
Une onde électromagnétique étant de l'énergie, lorsqu'une molécule absorbe une radiation, elle gagne de l'énergie (excitation). Une radiation de fréquence  $\nu$  ne pourra être absorbée que s'il existe pour la molécule deux niveaux d'énergie  $E_1$  et  $E_2$  tels que  $\Delta E = E_2 - E_1 = h\nu$ . Les radiations ne satisfaisant pas cette condition seront transmises. La spectrométrie d'absorption est le procédé technique grâce auquel il est possible d'enregistrer et de tracer ces absorptions sous la forme de spectres.

Selon la valeur de la longueur d'onde  $\lambda$  de la radiation absorbée, l'énergie transmise permettra des transitions entre des niveaux électroniques (spectroscopie UV-visible), vibrationnels (spectroscopie IR) ou rotationnels. Les spectroscopies d'absorption UV-visible et IR, techniques de caractérisation non destructrices, sont utilisées en routine pour l'identification des molécules organiques.



Pour un niveau électronique, il existe plusieurs niveaux de vibration et pour un niveau de vibration, il existe plusieurs niveaux de rotation.

$$\Delta E_{\text{électronique}} > \Delta E_{\text{vibration}} > \Delta E_{\text{rotation}}$$



# Les spectroscopies d'absorption UV-visible & IR

## • La spectroscopie UV-visible – $\lambda = 200$ à $800$ nm – transitions électroniques

L'absorption de radiations dans le domaine UV-visible correspond à des énergies  $\Delta E$  importantes de l'ordre de **150 à 600 kJ·mol<sup>-1</sup>** ce qui permet de déplacer des électrons appartenant à des couches externes, principalement des électrons appartenant à des liaisons  $\pi$  ou à des doublets non liants, vers des niveaux d'énergie supérieures par passage de l'orbitale occupée à l'état fondamental à une orbitale vacante de plus haute énergie.

La spectroscopie UV-visible apporte des informations sur la structure électronique de certains composés.

Transitions observées



Mise en évidence de la présence de chromophores (C=C, C=O...) et de systèmes conjugués

Plus un système est conjugué, plus sa longueur d'onde d'absorption est déplacée vers le visible : effet bathochrome

La spectroscopie UV-visible permet de doser, en solution diluée, une molécule absorbant dans le domaine concerné. Elle permet aussi le suivi de réactions.

## • La spectroscopie infrarouge (IR) – $\lambda = 2,5$ à $25$ $\mu\text{m}$ – transitions vibrationnelles

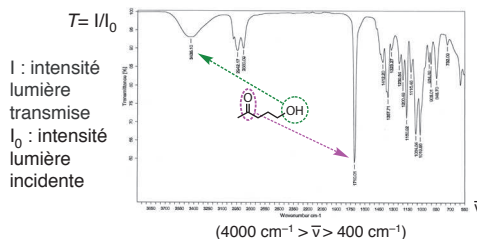
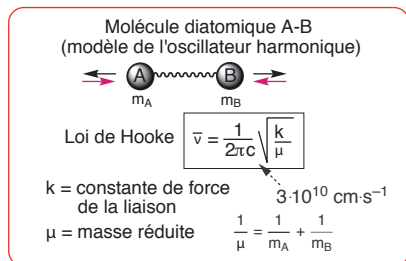
L'énergie d'une radiation IR (de **5 à 50 kJ·mol<sup>-1</sup>**) sera absorbée par une molécule si et seulement si la fréquence de la radiation permet une transition entre deux états vibrationnels et si cette transition s'accompagne d'une variation du moment dipolaire permanent de la molécule.

L'énergie IR absorbée correspond :

- soit à une **vibration d'élongation** (ou de valence)  $\rightarrow$  modification des longueurs de liaison ;
- soit à une **vibration de déformation** angulaire  $\rightarrow$  modification des angles de liaisons.

**Les vibrations de déformation nécessitent moins d'énergie que celles d'élongation.**

Dans une molécule polyatomique, certaines liaisons se distinguent et vibrent quasiment indépendamment du reste de la molécule si elles sont beaucoup plus fortes ou plus faibles que leurs voisines ou encore si les atomes qu'elles lient sont de masses très différentes (cf. loi de Hooke).



Spectre IR : transmittance  $T$  (en %) en fonction du nombre d'onde  $\bar{\nu} = 1/\lambda$  en  $\text{cm}^{-1}$

Chaque bande d'absorption sur le spectre correspond à une radiation absorbée. **Dans la pratique, deux grandes zones sont à considérer dans un spectre IR :**

- **de 4 000 à 1 500  $\text{cm}^{-1}$** , zone des vibrations d'élongation caractéristiques de certaines liaisons (cf. tables d'infrarouge) permettant d'**identifier la présence ou l'absence d'un groupe fonctionnel (OH, NH, C=O...)** ;
- **de 1 500 à 400  $\text{cm}^{-1}$** , zone très riche en bandes dues entre autres aux vibrations de déformation angulaires, difficile à exploiter mais unique et spécifique pour chaque molécule d'où le terme d'**« empreinte digitale »** du composé.

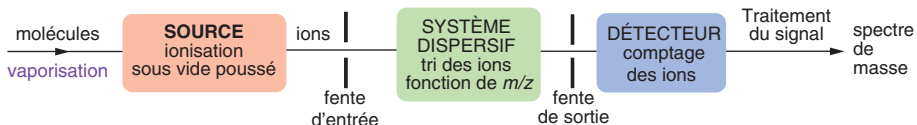
# La spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse permet de mesurer la masse moléculaire d'une molécule et fournit des informations sur les fragments qui la constituent. Les appareils de masse dit « à haute résolution » permettent de mesurer la masse d'un ion avec suffisamment de précision pour déterminer sa composition atomique. C'est la méthode de choix utilisée à l'heure actuelle pour déterminer la formule brute d'un composé.

## ▶ Le principe de base de la spectrométrie de masse

Après avoir vaporisé le composé à analyser (pour limiter les associations moléculaires), le principe de la spectrométrie de masse consiste à :

1. **ioniser** et **fragmenter** une molécule neutre en ions ;
2. **accélérer** et **trier** ces ions en fonction de leur rapport masse/charge ( $m/z$ ) ;
3. **détecter** et **compter** ces ions en fonction de leur rapport  $m/z$ .

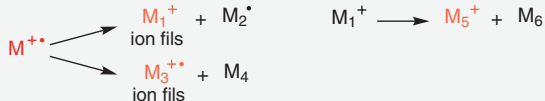
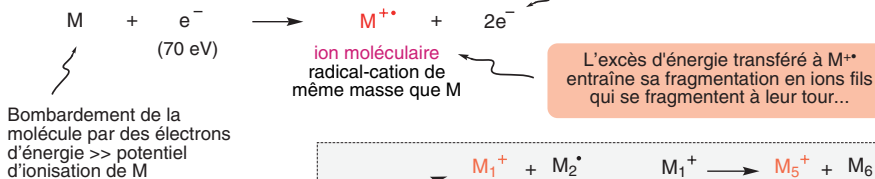


Selon la masse des molécules à étudier, divers modes d'**ionisation** (IE Impact électronique, IC Ionisation Chimique, **FAB** bombardement par des atomes rapides, **MALDI** désorption-ionisation assistée par matrice, etc.), d'**analyse** (Secteurs électrostatique et magnétique, TOF = *Time of flight* - mesure du temps de vol, etc.) ou de **détection** sont mis en jeu.

## ▶ Détermination structurale des molécules organiques

Dans les spectromètres de masse utilisés en routine pour déterminer la structure d'une molécule organique, les ions sont produits dans la source par impact électronique (IE), accélérés par un champ électrique puis déviés par un champ magnétique qui leur confère un mouvement circulaire uniforme. Si les différents ions formés (généralement positifs et mono-chargés) acquièrent tous la même énergie cinétique, ils se distinguent par le rayon de leur trajectoire circulaire qui est proportionnel à la racine carrée de leur rapport  $m/z$  ce qui permet de les détecter successivement et de les compter.

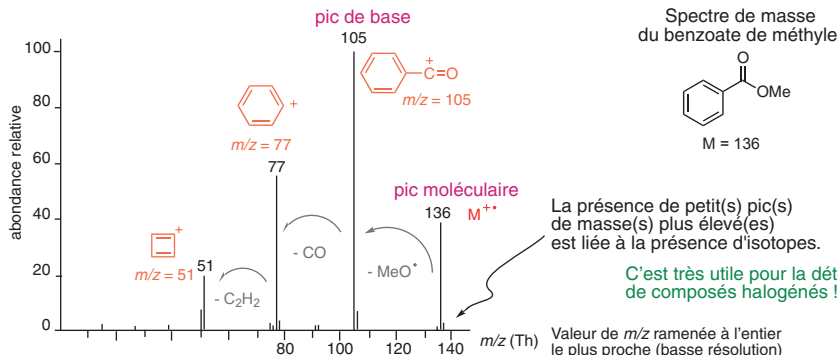
Ionisation par impact électronique (IE) :



# La spectrométrie de masse

Le spectre de masse transcrit une statistique donnant les ions détectés ( $m/z$ ) et leurs abondances relatives. Une intensité de 100 % est attribuée au signal de l'ion le plus abondant (pic de base) qui n'est pas forcément le pic moléculaire. L'unité associée à  $m/z$  est le thompson (Th) qui correspond à un dalton (1 Da = 1,66. 10<sup>-27</sup> kg, souvent assimilé à 1 unité de masse atomique) divisé par la charge d'un électron.

## Exemple d'un spectre de masse en impact électronique (70 eV)



La connaissance des processus de base de fragmentation des ions par impact électronique et l'étude de ces processus selon les classes de composés organiques permet d'identifier certains ions fils et de reconstituer la totalité ou une partie de la structure de la molécule.

La spectrométrie de masse est utilisée activement dans de très nombreux domaines pour détecter et identifier des molécules d'intérêt : physique, astrophysique, chimie en phase gazeuse, chimie organique, chimie analytique, biologie, médecine... Elle est couramment couplée à de la chromatographie en phase liquide ou gazeuse ce qui permet le suivi de réactions, la pharmacocinétique ou encore l'analyse de traces (dopage, pollution...).

## La spectrométrie de masse - contribution à la compréhension des origines de la vie

Les acides aminés à l'origine de la vie sur Terre pourraient-ils être d'origine cosmique ? Des missions spatiales ont été lancées pour étayer cette hypothèse. Ainsi, la sonde spatiale européenne Rosetta a rejoint en août 2014 l'objet de son étude, la comète Tchourioumov-Guérassimenko *alias* « Tchouri » pour recueillir des données sur cet astre glacé, considéré comme l'un des fossiles de la formation du système solaire. Le petit robot Philae dont l'atterrissage sur Tchouri a captivé un large public disposait d'un spectromètre de masse à temps de vol (TOF) spécialement conçu pour pouvoir analyser *in situ* les prélèvements. Les analyses montrent que Tchouri est riche en matière organique macromoléculaire.







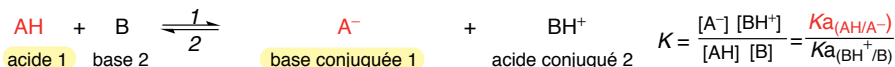
3

Les acteurs de la réaction

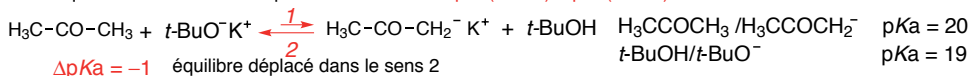
| Nom      | Définitions                                  | Exemples  |
|----------|--|---|
| Brönsted | Acide =<br>donneur de proton                 | $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}_2\text{H} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{C}-\text{CO}_2^- + \text{H}^+$   |
|          | Base =<br>accepteur de proton                | $\text{RNH}_2 + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{RNH}_3^+$   |
| Lewis    | Acide = accepteur de<br>doublet électronique | possède une orbitale vacante ( $\text{C}^+$ )<br>ou une lacune électronique<br>( $\text{BF}_3$ , $\text{AlCl}_3$ ...)   |
|          | Base = donneur d'une<br>paire d'électrons    | possède un doublet non liant<br>( $\text{C}^-$ , $\text{NH}_3$ ), ou des électrons $\pi$<br>(alcènes, arènes).<br>$\text{F}_3\text{B} + \text{INH}_3 \longrightarrow \text{F}_3\text{B}^{\ominus}-\text{NH}_3^{\oplus}$ |



Le jus de chou rouge :  
un indicateur coloré naturel



L'équilibre est totalement déplacé vers la droite si  $\text{p}K_{\text{a}(\text{BH}^+/\text{B})} > \text{p}K_{\text{a}(\text{AH}/\text{A}^-)} + 4$



Évolution de l'acidité de la liaison XH en fonction de  
l'électronégativité et de la taille de l'atome X

|                             |                              |
|-----------------------------|------------------------------|
| électronégativité ↗         | acidité ↗                    |
| ----->                      |                              |
| $\text{XH}_n = \text{CH}_4$ | $\text{NH}_3$                |
|                             | $\text{H}_2\text{O}$         |
|                             | $\text{HF}$                  |
|                             | $\text{HCl}$                 |
|                             | $\text{HBr}$                 |
|                             | $\text{HI}$                  |
|                             | acidité ↗                    |
|                             | avec la taille<br>de l'anion |

Évolution de la basicité de l'anion en fonction de  
l'électronégativité et de la taille de l'atome X

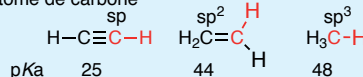
|                                 |                              |
|---------------------------------|------------------------------|
| électronégativité ↗             | basicité ↘                   |
| ----->                          |                              |
| $^-\text{XH}_n = ^-\text{CH}_3$ | $^-\text{NH}_2$              |
|                                 | $^-\text{OH}$                |
|                                 | $\text{F}^-$                 |
|                                 | $\text{Cl}^-$                |
|                                 | $\text{Br}^-$                |
|                                 | $\text{I}^-$                 |
|                                 | basicité ↘                   |
|                                 | avec la taille<br>de l'anion |

#### Facteurs influant sur l'acidité

L'acidité d'un acide AH croît si

- son anion  $\text{A}^-$  est stabilisé par résonance ou par liaisons hydrogène
- ou si A comporte des atomes à effets - I

L'acidité d'une liaison C-H croît avec le caractère s de l'atome de carbone



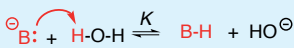
# Les nucléophiles et les électrophiles

Le mécanisme de la plupart des réactions organiques est « ionique ». Les liaisons se forment et se rompent de façon hétérolytique et mettent en jeu des espèces nucléophiles et électrophiles.

| Désignations       | Espèces   | Exemples |
|--------------------|---|----------|
| Nucléophile « Nu » | Espèce localement riche en électrons (négative ou neutre) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réactif porteur d'un doublet libre (= base de Lewis)</li> <li>• Liaison <math>\pi</math></li> <li>• Espèce chargée négativement</li> </ul> |          |
| Nucléofuge         | Groupe partant X avec le doublet libre d'une liaison covalente  |          |
| Électrophile « E » | Espèce pauvre en électrons (positive ou neutre) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cations</li> <li>• Atome engagé dans une liaison polaire</li> <li>• Atome engagé dans une liaison polarisable</li> </ul>                             |          |

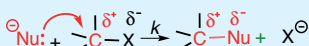
## Différence entre basicité et nucléophilie

**Basicité** : affinité pour le proton



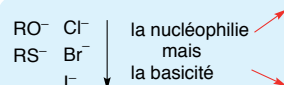
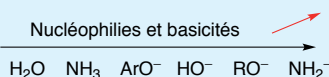
$K$  : constante d'équilibre (thermodynamique)

**Nucléophilie** : affinité pour le carbone



$k$  : constante de vitesse (cinétique)

## Évolution de la nucléophilie et de la basicité dans une ligne ou une colonne de la classification périodique



### Influence du solvant

polaire aprotique  $\Rightarrow$  anion « nu » (= non solvaté)  $\Rightarrow$  la nucléophilie plus réactif  $\nearrow$

polaire protique  $\Rightarrow$  liaisons hydrogène donc espèce moins réactive  $\searrow$

**Influence de l'encombrement** :  $\text{H}_3\text{C}-\text{O}^-$  est plus nucléophile que  $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\text{O}^-$



Le nucléophile (la balle) est attiré par une lacune électronique (le trou)

### ► Définitions et caractérisation d'un couple oxydant-réducteur

Les réactions d'oxydo-réductions (« redox ») sont cruciales en chimie et en biochimie.

Sont définis :

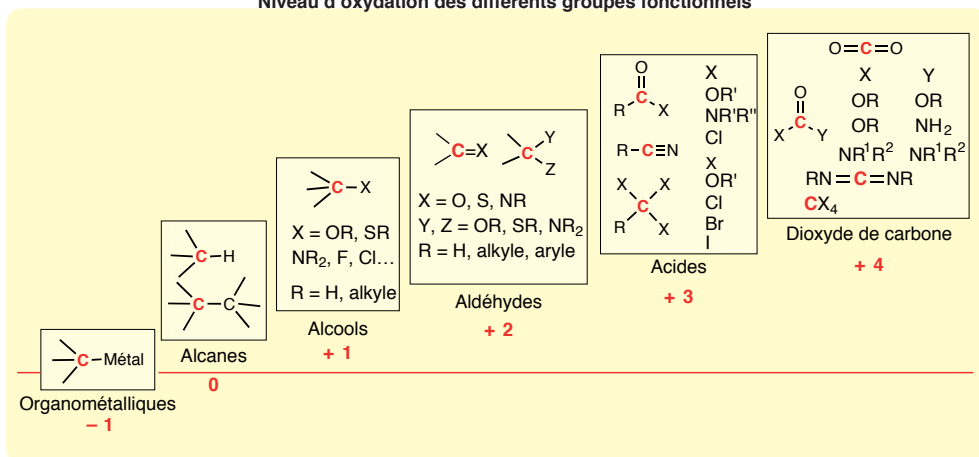
**Oxydant** = accepteur d'électron(s) :  $\text{Br}_2 + 2 e^- \rightleftharpoons 2 \text{Br}^-$

**Réducteur** = donneur d'électron(s) :  $\text{Na} \rightleftharpoons \text{Na}^+ + 1 e^-$

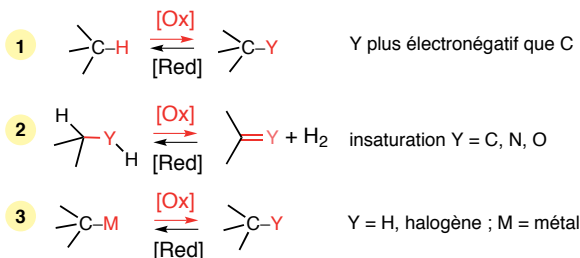
**Couple « redox »** = couple « oxydant/réducteur »

**Le niveau d'oxydation, no**, donné par rapport à une fonction de référence (zéro pour les alcanes), permet de comparer l'état des atomes de carbone fonctionnels : plus il est élevé, plus le carbone est oxydé.

### Niveau d'oxydation des différents groupes fonctionnels



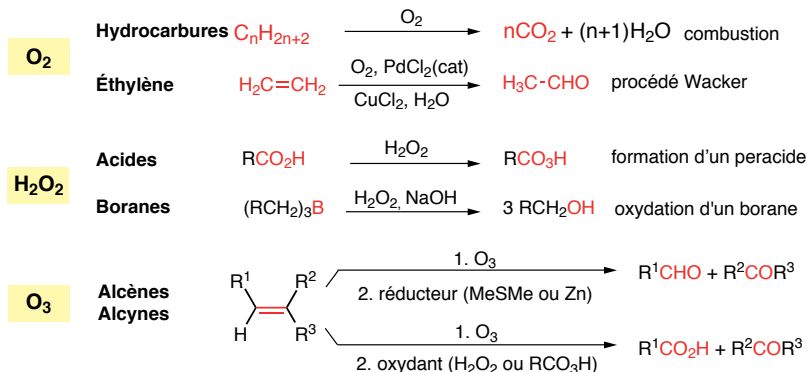
### ► Les différents types d'oxydations (et de réductions)



L'essence contient un mélange d'alcanes, d'alcènes et d'hydrocarbures aromatiques dont la combustion, si elle est complète, fournit CO<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>O.

# Les principaux oxydants à base d'oxygène

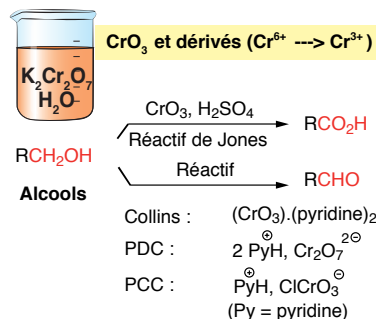
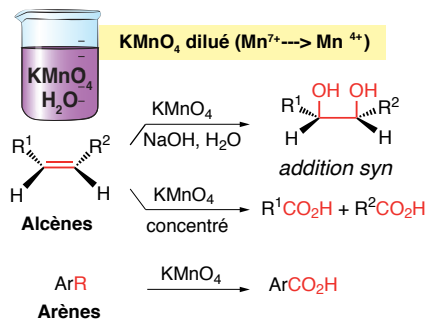
## ► L'oxygène et ses dérivés



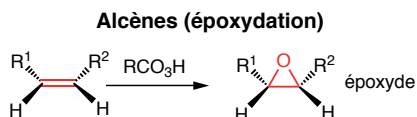
Les propriétés oxydantes de l'ozone, gaz bleu pâle, d'odeur caractéristique, sont utilisées pour la purification de l'eau. Dans la stratosphère O<sub>3</sub> forme une couche qui absorbe les rayons ultraviolets du soleil, protégeant les organismes vivants de ces radiations. Il est détruit par les chlorofluorocarbures (utilisés dans l'industrie du froid, comme aérosols ou solvants) créant un « trou d'ozone » responsable en partie du réchauffement climatique.



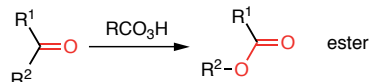
## ► Les oxydants dérivés des métaux de transition



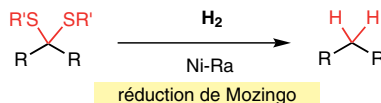
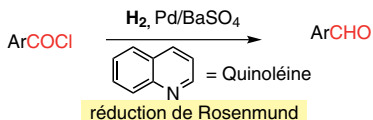
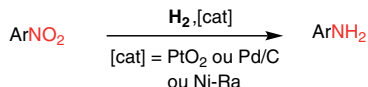
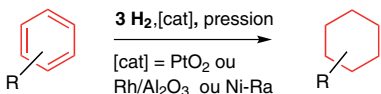
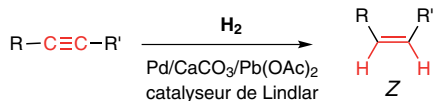
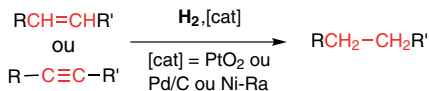
## ► Les peracides (RCO<sub>3</sub>H)



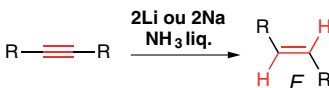
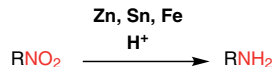
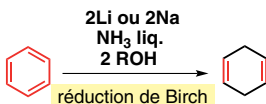
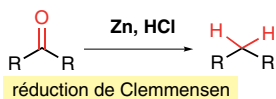
## Cétones (réarrangement de Baeyer-Villiger)



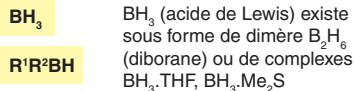
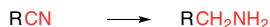
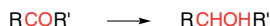
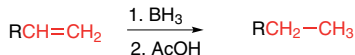
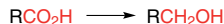
## ► Le dihydrogène en présence de catalyseurs



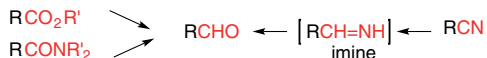
## ► Les métaux dissous et les sels métalliques réducteurs



## ► Les hydrures neutres

**R'R<sup>2</sup>BH**

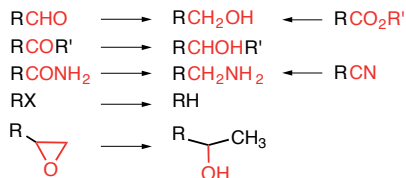
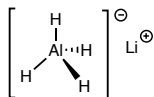
**HAi(i-Bu)<sub>2</sub>** Hydruire de diisobutylaluminium  
abréviation : DIBAL



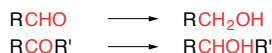
## ► Les hydrures nucléophiles chargés

**LiAlH<sub>4</sub>**

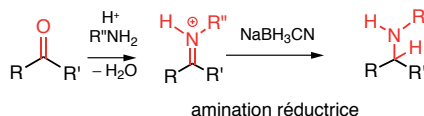
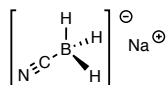
Puissant, peu sélectif, utilisé dans Et<sub>2</sub>O, THF. Les doubles liaisons C=C isolées ne sont pas réduites.

**NaBH<sub>4</sub>**

Beaucoup plus doux que LiAlH<sub>4</sub>. Chimiosélectif. Réactions en solvants protiques (EtOH, H<sub>2</sub>O)

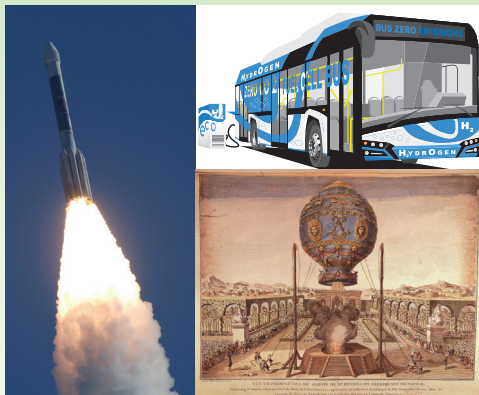
**NaBH<sub>3</sub>CN**

Plus doux que NaBH<sub>4</sub> à pH 7. Les carbonyles ne sont pas réduits.

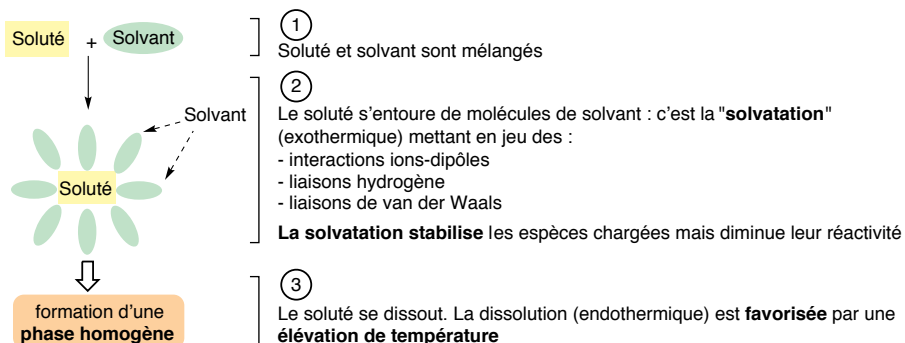


## L'hydrogène et les transports

L'hydrogène a trouvé de multiples applications en particulier dans le domaine des transports et ceci dès 1783 dans les aérostats. Dans le domaine spatial, la réaction de l'hydrogène avec l'oxygène embarqué à bord des fusées en fait un carburant léger et efficace (1 kg d'hydrogène dégage trois fois plus d'énergie qu'1 kg d'essence). L'hydrogène est également employé dans les piles à combustible. Ce système de production d'électricité est très silencieux et particulièrement propre puisqu'il ne produit que de l'eau et consomme uniquement des gaz. Il permet déjà de propulser des véhicules. Plusieurs villes (en Île-de-France, à Pau, au Mans et dans le Pas-de-Calais) exploitent l'hydrogène dans quelques bus.



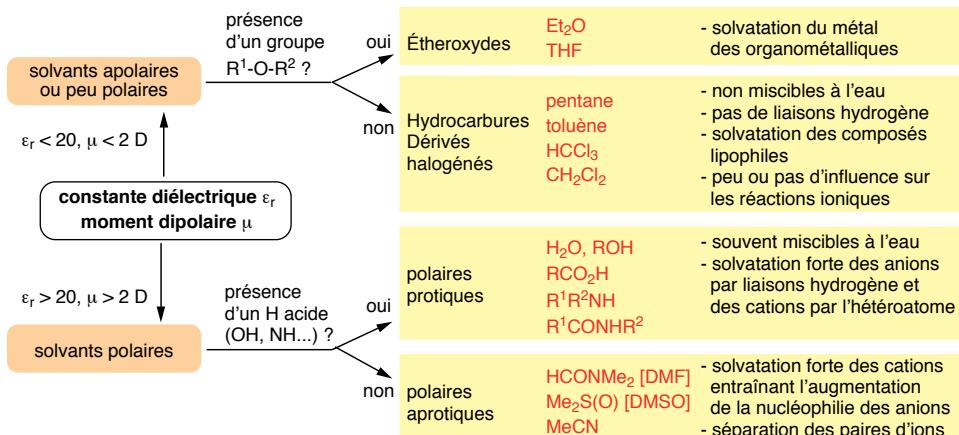
Les solvants font partie intégrante de la vie quotidienne (nettoyage, soins personnels) et sont largement utilisés dans l'industrie. Ils permettent la réalisation de réactions chimiques en phase liquide. Des composés solides ou liquides (appelés solutés) sont dissous dans un certain volume de liquide, appelé solvant. Ce dernier, en large excès par rapport au soluté, permet de travailler dans un milieu homogène (une seule phase) et d'améliorer ainsi le contact entre les réactifs.



« Qui se ressemble s'assemble » : la **solubilité des produits** est d'autant plus grande que le soluté présente des analogies avec le solvant. Sont **lipophiles (hydrophobes)** les composés solubles dans les hydrocarbures. Sont **hydrophiles** les composés solubles dans l'eau (liaisons hydrogène).

### ► Le classement des solvants

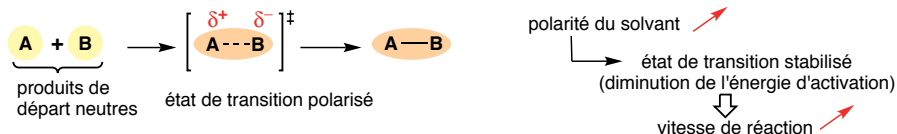
Le classement des solvants est basé sur trois critères : le caractère polaire (qui repose sur la valeur du moment dipolaire  $\mu$ ), le caractère dissociant (qui dépend de la constante diélectrique du solvant,  $\epsilon_r$ ), le caractère protique (aptitude à créer des liaisons hydrogène, mesuré par le  $pK_a$  du solvant).



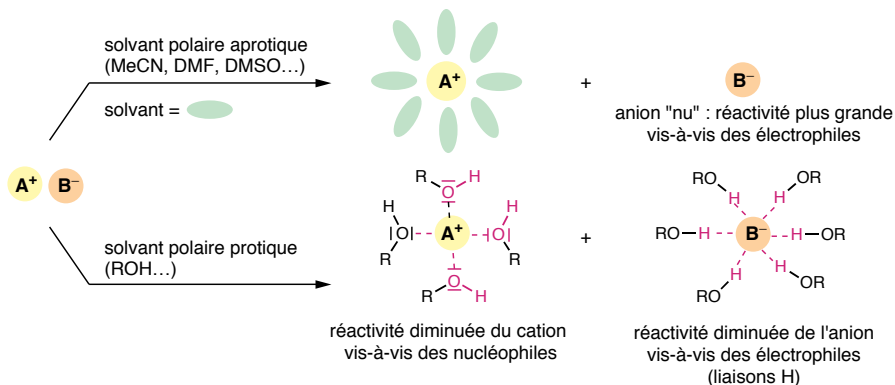
## ► Influence du solvant dans les réactions

Bien que n'intervenant pas dans la réaction, le solvant peut influencer la cinétique de celle-ci grâce à sa polarité, à sa capacité à dissocier les espèces, à son pouvoir donneur ou accepteur de proton, à sa quantité. De plus, le solvant régule les échanges thermiques (absorption d'une partie de l'énergie d'une réaction exothermique, diffusion homogène de l'énergie apportée par chauffage).

### Influence du solvant sur la vitesse de réaction



### Influence du solvant sur la réactivité des espèces



## Un solvant original : le dioxyde de carbone supercritique

L'industrie utilise dans certains cas, comme solvant, le dioxyde de carbone dans des conditions supercritiques (73 atm, 31°C). Ce solvant « vert » (abondant, non toxique, ininflammable) permet d'obtenir des extraits sous leur forme la plus naturelle qui soit. C'est une méthode pour extraire l'huile essentielle de lilas, ce dernier ne supportant pas les hautes températures ou pour éliminer les pesticides des légumes et fruits. Par exemple, le "bromopropylate", un acaride est extrait avec un rendement de 98% de la tomate.



## Comment activer une réaction ?

« Activer » une réaction consiste à augmenter sa vitesse, en amenant de l'énergie, ou en modifiant son mécanisme. Comment y parvenir ?

### ► Le chauffage

Il est souvent nécessaire de **chauffer** pour mettre en œuvre une réaction chimique. L'augmentation de la température a pour effet d'accélérer la vitesse des étapes élémentaires. Selon la loi d'Arrhenius (Fiche 43), la majorité des réactions procédant par une étape élémentaire ont leur **vitesse doublée tous les dix degrés environ**.

Si l'**agitateur magnétique chauffant** (souvent surmonté d'un bain d'huile pour une meilleure homogénéité de la chaleur) fait partie des petits équipements de base des laboratoires, d'autres systèmes ont fait leur apparition, comme les appareils de synthèse sous **micro-ondes**, permettant des montées en température rapides.



**Bain d'huile thermostaté.**  
La température est régulée par la température d'ébullition du solvant utilisé (35 à 300 °C environ).



**Appareil de synthèse sous micro-onde muni d'un passeur d'échantillons.**  
La puissance programmable permet de fixer la température et la pression. Nécessite l'emploi d'un solvant polaire (alcool, eau, DMF...).

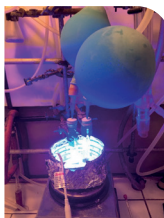
### ► Les autres modes d'activation

La catalyse, très répandue, est un mode d'activation bien particulier, puisque le catalyseur n'apporte pas d'énergie, mais modifie le chemin réactionnel permettant d'aboutir au produit désiré en augmentant sa vitesse de formation (Fiche 45). De très nombreux autres modes d'activation physique sont disponibles, même s'ils sont moins répandus. L'apport d'énergie peut être :

- la **lumière** (UV le plus souvent) qui déclenche des réactions radicalaires (Fiche 66) ;
- les **ultrasons** (20 kHz-100 kHz), dont les effets sont liés à la formation et l'implosion de microbulles de gaz dans les liquides et qui produisent localement des chaleurs et pressions élevées ;
- les **hautes pressions** (compression de solutions entre  $10^3$  et  $2 \cdot 10^4$  atm).

Il est possible d'utiliser plusieurs modes d'activation, comme par exemple la **catalyse photo-redox** dans laquelle un catalyseur organométallique est préalablement activé par de la lumière visible, afin de pouvoir jouer son rôle.

Il faut aussi préciser que de nombreuses réactions nécessitent au contraire d'être **ralenties par le froid** car elles sont trop rapides, trop exothermiques, ou trop peu sélectives. La carboglace dans un bain d'acétone est couramment utilisée comme mélange réfrigérant, avec une température stable de  $-78^\circ\text{C}$ .



**Dispositif pour la catalyse photo-redox.**  
Des LEDs de lumière bleue tapissent l'intérieur du récipient qui contient le ballon.



**La carboglace ( $\text{CO}_2$ , solide), en suspension dans l'acétone, est un bain réfrigérant très utilisé.**

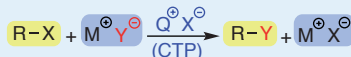
# Le transfert de phase

La catalyse par transfert de phase (CTP) permet d'effectuer une réaction dans un milieu constitué de deux phases non miscibles, le plus souvent liquide-liquide ou solide-liquide. Grâce à la présence dans le milieu réactionnel du catalyseur de transfert de phase, un réactif/substrat pourra changer de phase afin de réagir plus rapidement qu'à l'interface. Les principaux avantages de cette technique sont : pas d'utilisation de solvants anhydres coûteux, conditions douces, réactions souvent effectuées proche de la température ambiante, traitement par simple extraction, meilleurs rendements et sélectivités. La CTP s'inscrit ainsi dans la chimie pour le développement durable.

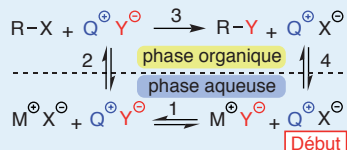
## ► Schéma et principe général

Le principe de cette technique est décrit ci-contre dans l'exemple d'un transfert « phase organique-phase aqueuse ». Étape 1 : l'anion d'un sel  $M^+Y^-$  (un réactif) soluble dans l'eau échange son cation  $M^+$  hydrophile ( $M = Li, Na, K$ ) avec le cation du catalyseur  $Q^+$  ayant une double affinité hydrophile-lipophile. Ainsi (étape 2), l'anion  $Y^-$  diffuse en phase organique, réagit (étape 3) avec un substrat organique  $R-X$  rapidement et sélectivement car cet anion est moins solvoté par rapport à un milieu protique. Le catalyseur est ensuite régénéré (étape 4) et peut revenir en phase aqueuse.

Soit la réaction de  $S_N2$  :

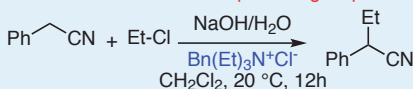


Mécanisme du transfert de phase :



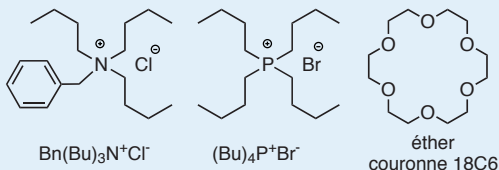
Exemple d'alkylation à l'aide d'une base, NaOH, non soluble en phase organique grâce à la CTP

solubilisation de HO<sup>-</sup> en phase organique



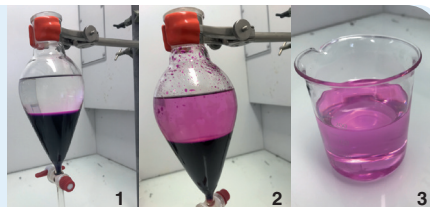
## ► Exemples de catalyseurs de transfert de phase

Les catalyseurs de transfert de phase les plus utilisés sont des sels d'ammonium ou de phosphonium quaternaire. Ils possèdent des substituants alkyles ou aryles volumineux qui les rendent solubles en phase aqueuse et organique. Les éthers-couronnes, molécules neutres plutôt adaptées au transfert solide-liquide, solubilisent des sels inorganiques dans des solvants peu polaires en complexant fortement les cations alcalins. En conséquence, ils accroissent la réactivité de l'anion.



## ► Visualisation du transfert de phase

Une expérience permet de visualiser le transfert de phase. Elle consiste à utiliser le permanganate de potassium (violet), soluble en phase aqueuse (phase inférieure, image 1), et de rajouter un catalyseur de transfert de phase. En présence de toluène (phase supérieure, image 1) non miscible à l'eau, on observe qu'après agitation (image 2), une partie des ions permanganate est entraînée par le CTP en phase organique (phase organique séparée et isolée, image 3).









4

Comprendre la réaction




# Les règles d'écriture des mécanismes

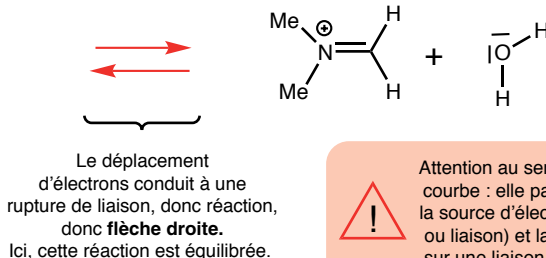
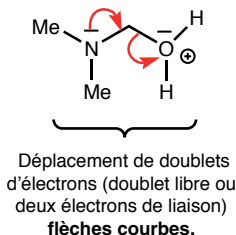
L'écriture des réactions et des mécanismes en chimie organique est un exercice classique qui utilise une écriture à base de flèches.

## Les flèches courbes

|   |                              | SIGNIFICATION   | UTILISATION   |
|---|------------------------------|---|---|
|  | Flèche courbe pointe normale | Déplacement d'un doublet d'électrons dans le sens de la flèche  | Écriture des mécanismes réactionnels et de la mésomérie |
|  | Flèche courbe pointe hameçon | Déplacement d'un électron célibataire dans le sens de la flèche | Écriture des mécanismes réactionnels et de la mésomérie |

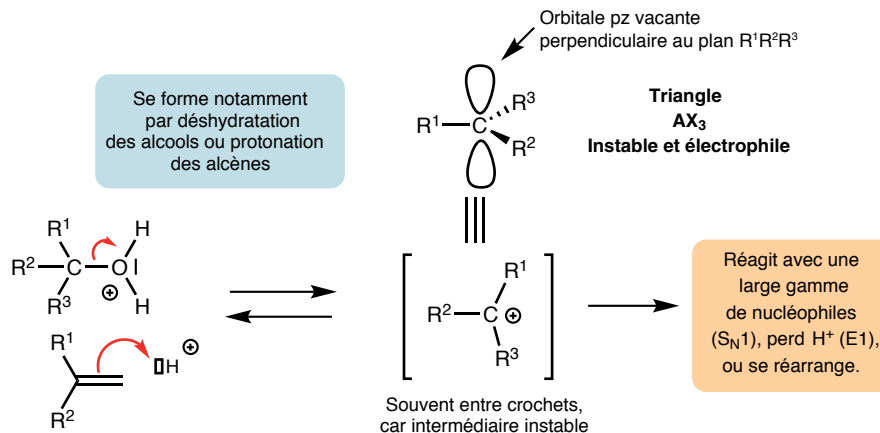
## Les flèches droites

|  |   | SIGNIFICATION  | UTILISATION                            |
|--|---|--|--|
|   | Flèche droite simple                            | Relie deux molécules dans un bilan de réaction, ou deux intermédiaires dans un mécanisme | Rupture ou formation de liaison        |
|   | 2 flèches droites superposées et de sens opposé | Précise que la réaction peut aller dans les deux sens (réaction réversible)              |  |
|  | Flèche droite à double pointe                   | Relie deux formes mésomères limites  | Pas de rupture ou formation de liaison |



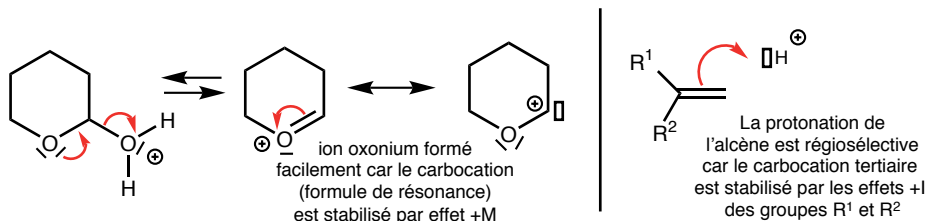
Attention au sens de la flèche courbe : elle part toujours de la source d'électrons (doublet ou liaison) et la pointe arrive sur une liaison ou un atome.

# Les intermédiaires réactionnels : carbocations

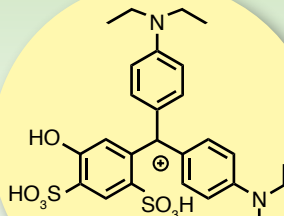


## ► Stabilité et vitesse de formation

Les carbocations sont stabilisés intrinsèquement par effet +M ou +I, ainsi que par la polarité du milieu. La stabilisation d'un carbocation augmente sa vitesse de formation.

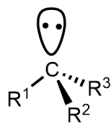


Le carbocation ci-contre est particulièrement stabilisé par effet +M des groupes N(Me)<sub>2</sub>. Il est très conjugué et absorbe dans le visible. C'est un colorant alimentaire utilisé pour colorer des yaourts aromatisés, des confiseries ou divers produits transformés (bleu patenté V).



## Les intermédiaires réactionnels : carbanions

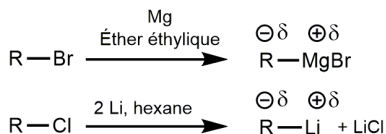
Les carbanions, carbones trivalents porteurs d'un doublet électronique donc d'une charge négative, ont des structures plus variées que celles des carbocations. En effet leur géométrie et souvent la façon de les former dépend directement des substituants adjacents à l'atome de carbone.



Tétraédrique

Carbone très nucléophile et d'autant plus basique que les groupes R sont électrodonneurs effet + (ex alkyles)

Se forme le plus souvent par "échange" halogène-métal (insertion oxydante du métal)

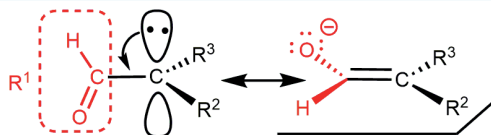


A cause de la polarisation forte de la liaison C-métal, un organomagnésien ou un organolithien se comporte comme un carbanion. Il est basique (pKa de l'ordre de 50), et nucléophile.

Réagit avec une large gamme d'électrophiles par addition nucléophile (A<sub>N</sub>)



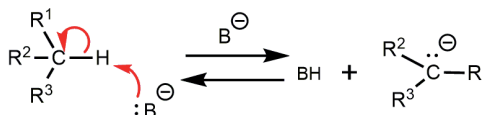
Une solution de t-BuLi, organométallique le plus basique, réagit violemment avec le dioxygène de l'air. C'est un composé **pyrophorique**



Plan : effet -M d'un substituant R<sup>1</sup> (par exemple HC=O) le doublet est délocalisé

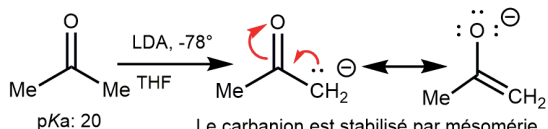
Carbone nucléophile et moins basique que le carbanion tétraédrique

Se forme le plus souvent par déprotonation d'un atome de carbone sous l'action d'une base (réaction acido-basique)

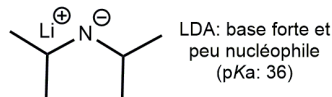


Pour que cette réaction puisse se faire sous l'action d'une base forte il faut que le carbanion soit stabilisé par effet -M (voire par effet -I). Pour déplacer cet équilibre, B<sup>-</sup> doit être plus basique que le carbanion.

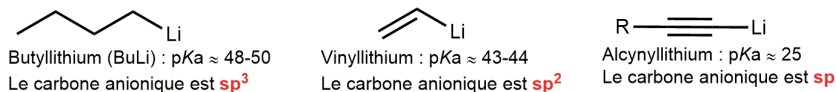
Exemple :



Le carbanion est stabilisé par mésomérie. La forme limite prépondérante est l'énolate

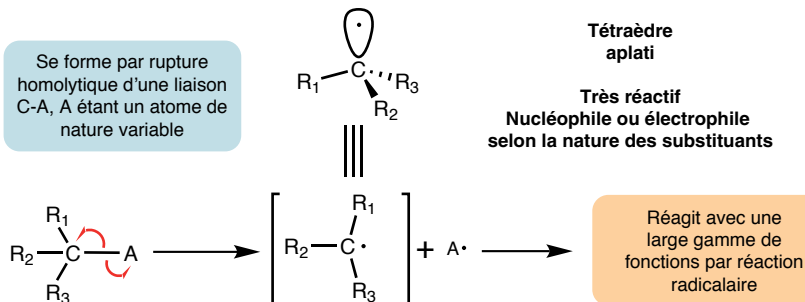


Les carbanions, espèces basiques et nucléophiles, sont des intermédiaires de réaction très utiles (aldolisation, réaction des organomagnésiens). Leur **basicité** varie fortement avec l'état d'hybridation du carbone :



← plus le caractère "s" du carbone diminue, plus la basicité du carbanion augmente

# Les intermédiaires réactionnels : radicaux

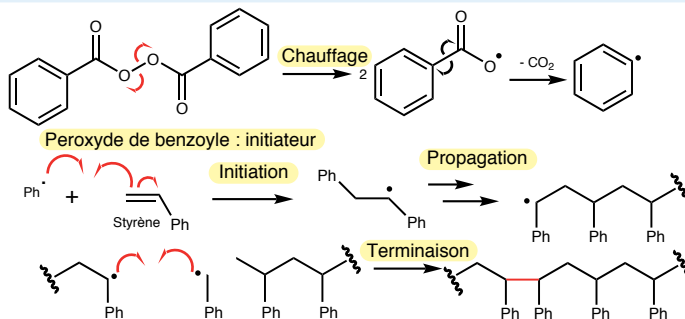


Les radicaux carbonés sont très réactifs. Il s'agit d'espèces instables et hautes en énergie.

## La réaction radicalaire en chaîne

Les réactions radicalaires en chaîne sont des réactions qui se déroulent en trois temps : une phase d'**initiation**, sous l'action d'un **initiateur** susceptible de se décomposer en formant un radical (souvent sous l'action de la chaleur ou de la lumière), une phase de **propagation**, et enfin une phase de **terminaison** (Fiche 184).

**La polymérisation radicalaire du styrène.** Le polystyrène est employé pour la fabrication de nombreux objets du quotidien : vaisselle jetable, emballages alimentaires, jouets (briques de LEGO), meubles de jardin, réfrigérateurs, aspirateurs, équipements de salles de bain... Le polystyrène expansé est employé pour la protection de nombreux appareillages : réfrigérateurs, écrans de télévision, ordinateurs... Il est également employé dans des emballages et récipients alimentaires.



Le styrène fait son cinéma. Le « Chant du styrène », court métrage d'Alain Resnais (1958), visible maintenant sur YouTube, est un chant poétique évoquant le vinylbenzène. Ce composé à l'origine « provenant du styrax », résine tirée du tronc des liquidambers a été nommé en allemand « styrol » (= huile), et en français « styrène » pour éviter la confusion avec un alcool.

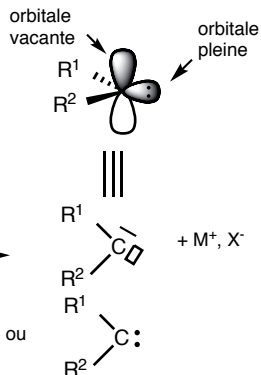
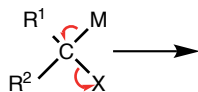


## Les intermédiaires réactionnels : carbènes

## ► Le carbène (singulet)

Se forme notamment par  $\alpha$ -élimination de X- (élimination sur un même carbone) à partir d'un carbanion ou d'un organométallique

M = K, Li, MgX  
X = Halogène

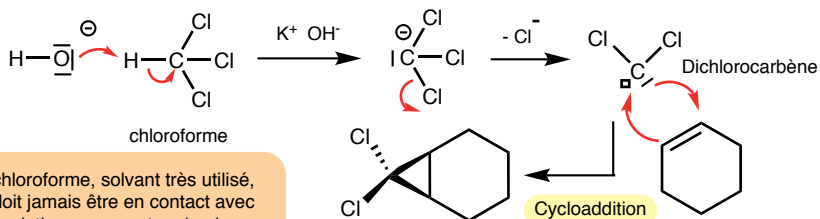


$R^1$ ,  $R^2$ , et le doublet occupent les sommets d'un triangle.  
Très réactif  
Nucléophile et électrophile à la fois, l'un des caractères l'emportant souvent sur l'autre en fonction de la nature des substituants.

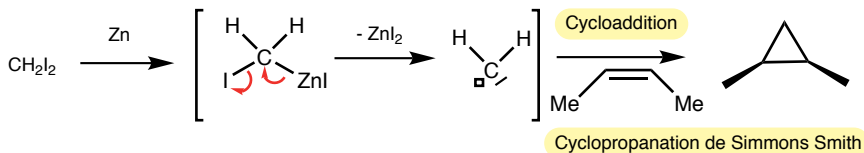
Réagit essentiellement avec des alcènes (cyclopropanation) et par insertion dans diverses liaisons.

Les carbènes sont hybridés  $sp^2$ .

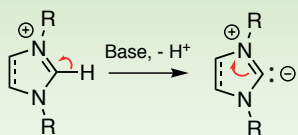
## ► Quelques réactions impliquant des carbènes



Le chloroforme, solvant très utilisé, ne doit jamais être en contact avec une solution aqueuse trop basique, car il forme alors des carbènes.



Cyclopropanation de Simmons Smith



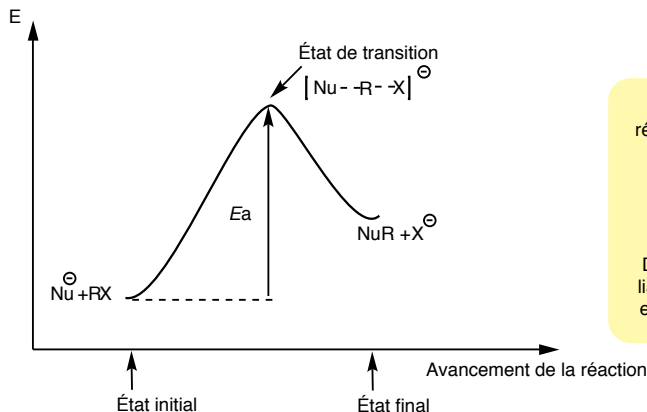
Carbène NHC

Les carbènes NHC (*N-Heterocyclic Carbenes*) se sont énormément développés récemment. Ces carbènes particulièrement stables sont d'excellents ligands pour les métaux de transition et permettent la mise au point de catalyseurs efficaces et robustes.

## L'étape élémentaire

L'étape élémentaire traduit, dans une collision de molécules, une réorganisation des liaisons qui se fait sans intermédiaires. L'étape élémentaire se caractérise par :

- Sa **molécularité** (nombre de molécules impliquées dans l'étape élémentaire), qui est de **un** ou **deux** dans la majorité des cas.
- Un **état de transition**, qui est relié à l'énergie minimale ( $E_a$ ) qu'il faut atteindre pour provoquer la réorganisation des liaisons.

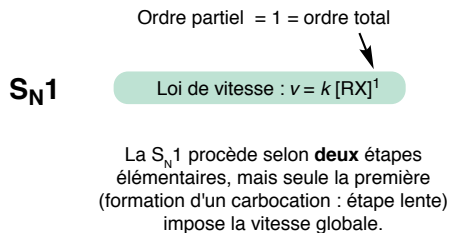
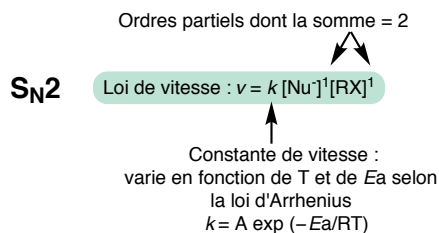


Profil énergétique d'une réaction qui procède selon une étape élémentaire : la  $S_N2$ .

Implique le choc de deux molécules : **bimoléculaire**.

Dans l'**état de transition**, les liaisons en pointillés se forment et se rompent simultanément.

► Lien entre une étape élémentaire et sa vitesse



Pour une étape élémentaire, l'ordre de l'équation de vitesse est égal à la molécularité.

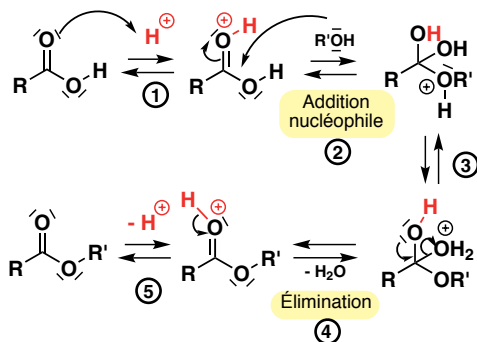
Un mécanisme ( $S_N2$ ,  $S_N1$ ,  $A_N$ ,  $S_EAr$ ,  $A_E...$ ) de réaction procède selon une ou plusieurs étapes élémentaires.

L'estérification d'un acide carboxylique catalysée en milieu acide comprend **cinq étapes élémentaires successives** (voir fiche suivante).

En chimie organique, une réaction est le plus souvent complexe. Le prototype de la réaction complexe la plus fréquente est la réaction par stade. Dans ce type de réaction complexe, les **étapes élémentaires** se succèdent, et les intermédiaires sont générés une seule fois.

► Quelles informations peut-on tirer de l'écriture d'une réaction par stades ?

L'estérification catalysée en milieu acide (Fiche 139)



• Dans cet exemple, toutes les étapes élémentaires sont réversibles. La réaction est globalement équilibrée et soumise à un **contrôle thermodynamique**.

• Les étapes élémentaires 1, 3, 5 sont des transferts de protons, toujours rapides et réversibles.

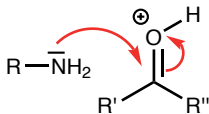
•  $H^+$  intervient dans le mécanisme mais n'est pas consommé car il est régénéré à la fin. C'est un catalyseur car il augmente la **vitesse** de la réaction.

• Sachant que l'étape élémentaire 2 (addition nucléophile) est l'étape élémentaire la plus lente, c'est elle qui conditionne la **vitesse globale** de la réaction. C'est l'étape **cinétiquement déterminante**.

► L'étape cinétiquement déterminante (ECD) : une information cruciale

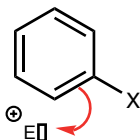
Dans une réaction par stades, il existe le plus souvent une étape élémentaire plus lente que les autres et qui va conditionner la vitesse globale de la réaction. C'est l'**ECD**. Son identification permet de savoir sur quels paramètres jouer pour augmenter la vitesse globale.

Exemple : Formation des imines



L'ECD est l'addition nucléophile ci-contre. La vitesse est optimale à pH 4, car on maximise la concentration en carbonyle protonné, tout en maintenant une concentration suffisante en amine non protonnée.

Exemple :  $S_EAr$

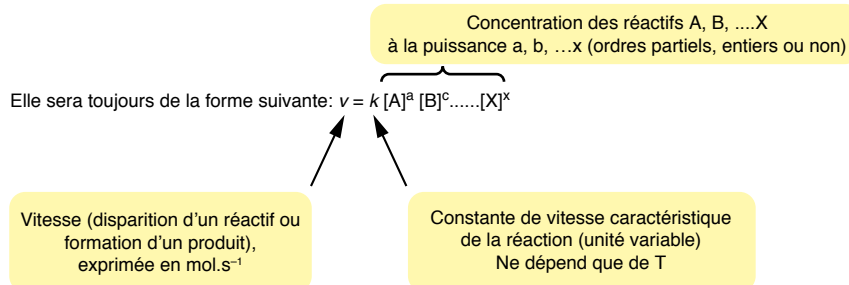


L'ECD est l'addition électrophile ci-contre. La vitesse sera augmentée si le substituant X est donneur d'électrons, car l'état de transition de cette étape est proche du cation produit, lui-même stabilisé par l'effet donneur du substituant X.

# Quelques notions de cinétique

La cinétique est l'étude de la vitesse des réactions chimiques. Cette vitesse peut être augmentée ou ralentie dans certains cas en jouant sur divers paramètres tels que la température, la concentration des réactifs, ou l'addition d'un catalyseur. Ces paramètres n'influent pas sur l'état d'équilibre de la réaction (paramètre thermodynamique).

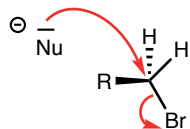
## ► La loi de vitesse d'une réaction chimique



## ► Les cas simples fréquemment rencontrés en chimie organique

Dans les réactions par stades, une étape élémentaire de la réaction impose sa vitesse. C'est l'étape cinétiquement déterminante. La vitesse globale de la réaction obéit à la loi de vitesse de l'étape élémentaire (Cf : S<sub>N</sub>1, E1, S<sub>N</sub>2, E2, S<sub>E</sub>Ar, A<sub>N</sub>...).

### Exemple : S<sub>N</sub>2



$$v = k [\text{Nu}^-]^1 [\text{RCH}_2\text{Br}]^1$$

L'ordre partiel est de 1 pour Nu<sup>-</sup> et de 1 pour le dérivé bromé. L'ordre total est de 2. La vitesse double si la concentration du nucléophile double.

L'utilisation d'un catalyseur modifie la vitesse d'une réaction en modifiant son mécanisme. Il n'est pas consommé dans la réaction et ne modifie pas sa thermodynamique.

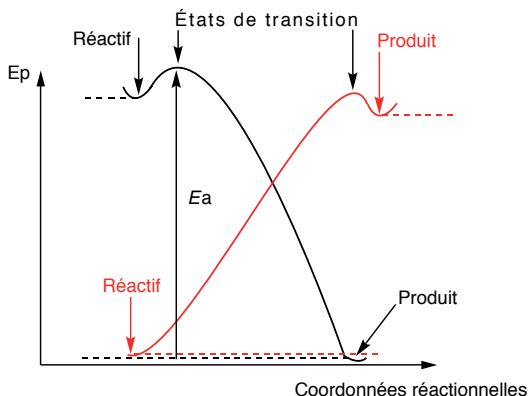
Pour une étape élémentaire, k suit la loi d'Arrhenius :

$$k = e^{-E_a/RT}$$

→ k augmente si T augmente

→ E<sub>a</sub> est l'énergie d'activation de l'étape élémentaire. Plus elle est élevée, plus k diminue, et plus la vitesse est lente.

L'état de transition est l'état le plus instable énergétiquement d'une étape élémentaire. Il est de durée infiniment courte. Il se caractérise par une énergie d'activation ( $E_a$ ), qui est l'énergie à fournir pour atteindre cet état de transition, et une coordonnée de réaction.



Cette figure décrit deux profils d'énergie de réactions. Celui en noir montre un état de transition **précoce**, proche des réactifs, et celui en rouge montre un état de transition **tardif**, proche des produits.

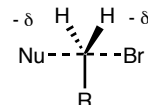
### ► Comment déterminer l'énergie d'activation de l'état de transition ?

Dans des cas simples, des mesures expérimentales de vitesses permettent de déterminer  $E_a$ . Dans les cas plus complexes, la simulation de la réaction par calcul est plus efficace et précise.

### ► À quoi l'état de transition sert-il ?

La connaissance des coordonnées de l'état de transition permet de connaître le point d'énergie maximum d'une réaction et d'avoir accès aux paramètres qui permettent d'abaisser l' $E_a$  et donc d'augmenter la vitesse d'une réaction. D'après le postulat de Hammond, si une réaction est endothermique, son état de transition est tardif (profil rouge ci-dessus) et il ressemble aux produits. À l'inverse, si la réaction est exothermique (profil noir ci-dessus), son état de transition est précoce et ressemble aux réactifs. Ce postulat relie la cinétique (mesure de  $E_a$ ) à la thermodynamique (stabilité des réactifs ou produits).

#### Exemple : $S_N2$



L'état de transition de la  $S_N2$  est synchrone. La liaison C-Nu se forme en même temps que se rompt la liaison C-Br.

Un catalyseur est une espèce chimique (métal, complexe organométallique, acide, base, enzyme, petite molécule organique...) qui augmente la vitesse et éventuellement améliore la sélectivité d'une réaction chimique en modifiant son mécanisme. Il n'est pas consommé dans la réaction et peut être recyclé. Il est le plus souvent utilisé en faible quantité par rapport aux réactifs. Il ne modifie pas l'équilibre d'une réaction.

### ► Les différents types de catalyse

| Type de catalyse   | Exemple(s) de réaction catalysée   | Exemple(s) de catalyseur  | Commentaire  |
|--|--|---|--|
| <b>Catalyse hétérogène :</b><br>Le catalyseur et le substrat sont dans des phases différentes (solide/liquide par ex.) | Hydrogénation des alcènes  | Pt, Pd, Rh, Ni  | Il en existe des versions énantiométriques.  |
| <b>Catalyse homogène :</b><br>Le catalyseur et le substrat sont dans une même phase                                    | Estérification   | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>                                    | La catalyse par les acides est très répandue.  |
| <b>Catalyse enzymatique</b>  | Très variées, de nombreuses réactions de la chimie organique classique   | Près de 4 600 enzymes répertoriées                                | Ce sont les catalyseurs les plus efficaces en termes de vitesse et sélectivité.                                |
| <b>Organocatalyse :</b><br>catalyse par de petites molécules organiques.   | Aldolisation   | (L)-proline   | Domaine de recherche actif et récent, qui mime la catalyse enzymatique.  |
| <b>Catalyse organométallique :</b><br>les catalyseurs sont des complexes de métaux (souvent de transition)             | Variées. Nombreuses applications. En particulier, les réactions de formation de liaisons Csp <sup>2</sup> – Csp <sup>2</sup> sont très employées en chimie médicinale. | Pd [P(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> ] <sub>4</sub> | Ce domaine de recherche a été récompensé par l'attribution de prix Nobel récents en chimie (2001, 2005, 2010). |

### L'estérification dans l'industrie

L'estérification est une réaction chimique utilisée par l'industrie pour la fabrication de solvants ou de parfums par exemple.



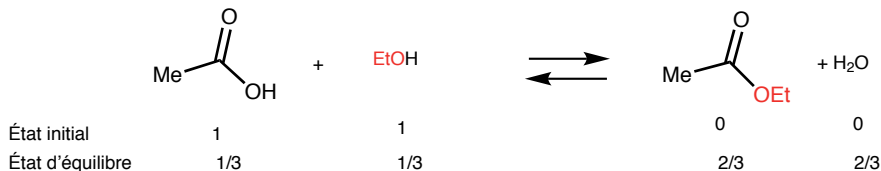
# Quelques notions de thermodynamique : les équilibres

Une réaction équilibrée obéit à la thermodynamique, elle peut se faire dans les deux sens, ce qui est symbolisé par **deux flèches droites superposées** en sens opposés. Elle atteint un état d'équilibre dans lequel la vitesse de formation du produit est égale à sa vitesse de disparition. On dit que l'on a atteint l'équilibre.

## ► Comment savoir si une réaction est équilibrée et à quoi cela sert-il ?

Si toutes les étapes du **mécanisme** sont équilibrées (doubles flèches), alors la réaction est globalement équilibrée. Elle évolue alors vers l'équilibre qui privilégie le **produit thermodynamique** qui est le **plus stable**. C'est l'expérience ou le calcul qui permettent de savoir si une réaction est réversible et de connaître sa constante d'équilibre.

Exemple : l'estérification.



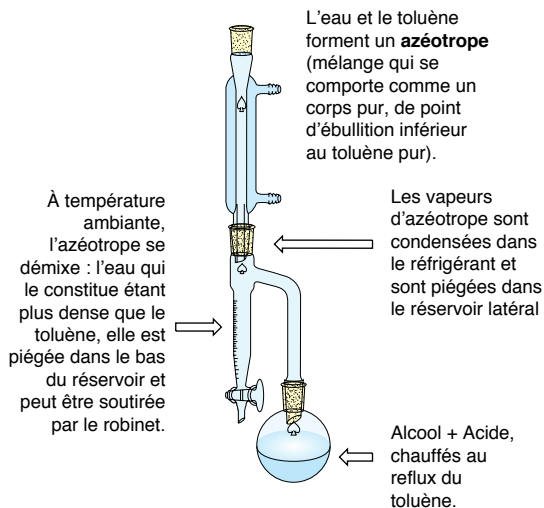
On définit :  $K$  (Constante d'équilibre à température donnée) :

$$\frac{[\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}] [\text{H}_2\text{O}]}{[\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}] [\text{EtOH}]} = (2/3)^2 / (1/3)^2 = 4$$

Variation d'enthalpie libre standard de la réaction  $\Delta G^0_{(T)} = -RT \ln K$

Le chimiste peut jouer sur le déplacement des équilibres de façon à optimiser le rendement d'un produit. Ainsi, dans la réaction ci-dessus, le fait de soustraire l'eau formée dans la réaction tend à déplacer l'équilibre dans le sens de sa formation (et donc de l'ester souhaité). Ce déplacement de l'équilibre obéit au principe de Le Chatelier qui dit : « Si l'on tend à modifier les conditions d'un système en équilibre, il réagit de façon à s'opposer, en partie, aux changements qu'on lui impose, jusqu'à l'établissement d'un nouvel équilibre ». On utilise pour cela un **montage Dean-Stark** (ci-contre).

L'état d'équilibre peut être lent à atteindre si la vitesse de la réaction est lente. Chauffer augmente la vitesse et permet d'atteindre plus rapidement l'équilibre. L'utilisation d'un catalyseur peut aussi être utile (acide dans le cas de l'estérification).



# Contrôle cinétique/thermodynamique ?

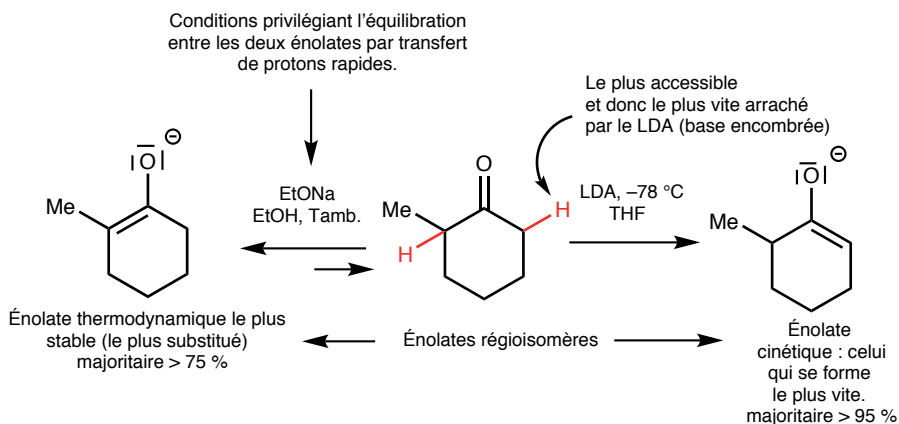
Une réaction est sous **contrôle cinétique** si elle fournit le produit qui se forme le plus vite (produit cinétique).  
 Une réaction est sous **contrôle thermodynamique**, si elle est le résultat d'un équilibre qui conduit au produit thermodynamique qui est toujours **le plus stable**.

## ► À quoi cela sert-il ?

Le produit cinétique et le produit thermodynamique peuvent être de natures différentes (ce n'est **pas toujours le cas**). Donc, en jouant sur les conditions opératoires, on peut privilégier soit l'un, soit l'autre.  
 L'analyse de la sélectivité d'une réaction chimique sous contrôle cinétique ou thermodynamique est totalement différente : pour comprendre un contrôle cinétique, on analyse l'état de transition de l'étape lente, pour un contrôle thermodynamique, peu importe le mécanisme, ce qui compte c'est la stabilité des produits formés.

| Type de contrôle | Produit formé   | Caractéristique de la réaction                            | Conditions expérimentales optimales  |
|------------------|---|---|--|
| Cinétique        | Celui qui se forme le plus rapidement.<br>(Produit cinétique) | Réaction irréversible dans les conditions de la réaction. | Tout ce qui minimise la réaction inverse (établissement d'un équilibre) : basse température, temps de contact bref entre les réactifs. |
| Thermodynamique  | Celui qui est le plus stable.<br>(Produit thermodynamique)    | Réaction réversible dans les conditions de la réaction.   | Tout ce qui favorise l'établissement de l'équilibre : haute température, temps de réaction long.                                       |

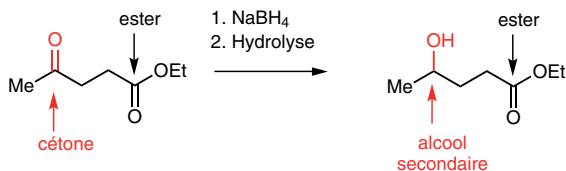
### Exemple : l'énolisation des cétones peut conduire à deux produits différents selon les conditions (Fiche 127)



## Les sélectivités en chimie organique

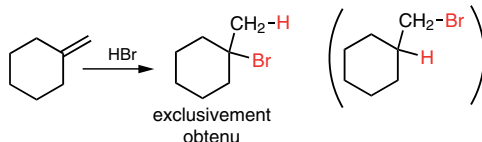
Transformer par réaction chimique une molécule organique complexe, souvent polyfonctionnelle en une autre de façon univoque (transformation sélective) est une des difficultés que rencontrent les chimistes organiciens. Avant de tenter de trouver une solution à ce problème, il faut tout d'abord savoir à quel type de sélectivité on a affaire. Cette sélectivité peut être due à la nature du réactif utilisé, ou bien à la nature même de la molécule que l'on fait réagir.

## ► Une réaction chimiosélective



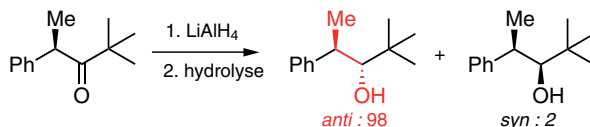
Seule la fonction cétone est réduite par le borohydrure de sodium NaBH<sub>4</sub>. La réaction de réduction est **chimiosélective** (sélective vis-à-vis d'une fonction chimique).

## ► Une réaction régiosélective



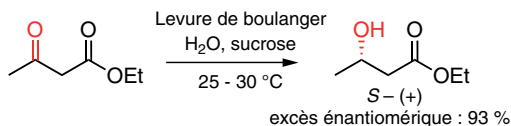
Dans cette addition électrophile sur un alcène, l'atome de brome se fixe uniquement sur le carbone tertiaire (règle de Markovnikov). Le régioisomère entre parenthèses n'est pas observé. La réaction est **régiosélective**.

## ► Une réaction diastéréosélective



La réduction conduit majoritairement au diastéréoisomère *anti* : elle est **diastéréosélective**.

## ► Une réaction énantiosélective

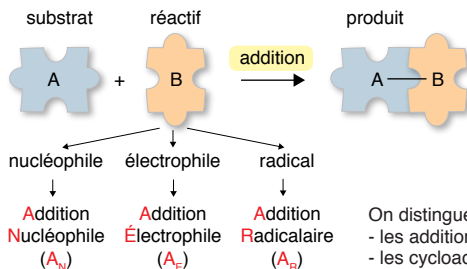


La réduction de l'acétylacétate d'éthyle par la levure de boulanger, en présence d'un sucre, conduit majoritairement à l'**énantiomère S**. La réaction est **énantiosélective**. Cette réaction est également chimiosélective



**5**

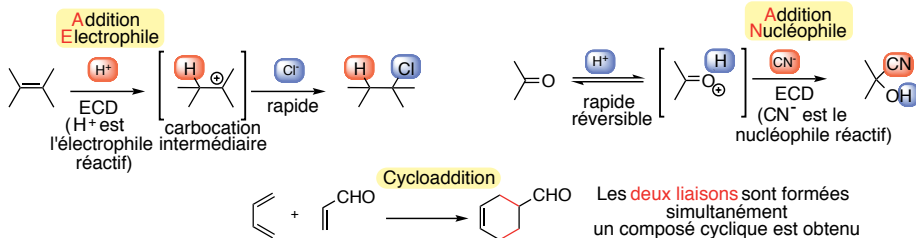
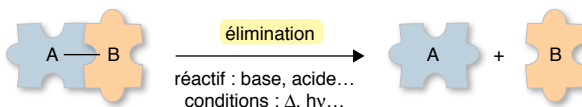
**Classer les réactions  
par mécanisme**

► Les réactions d'addition :  $A + B \rightarrow AB$ 

Deux molécules se combinent pour former une seule molécule.

Le type d'addition dépend de l'étape cinétiquement déterminante (ECD)

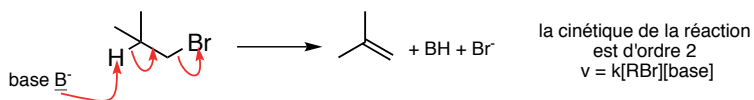
## Quelques exemples

► Les réactions d'élimination :  $AB \rightarrow A + B$ 

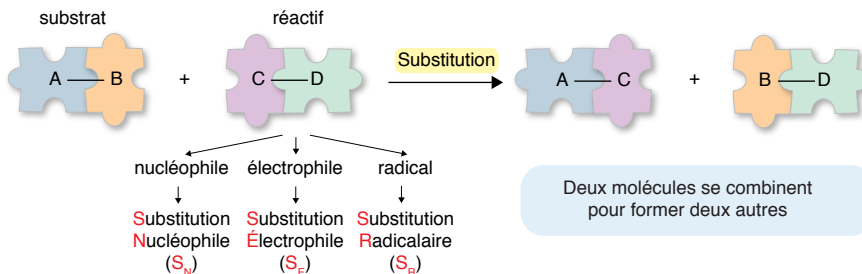
$E1$  : cinétique du 1<sup>er</sup> ordre,  $v = k[AB]$   
 $E2$  : cinétique du 2<sup>e</sup> ordre,  $v = k[AB][base]$

Une molécule se « casse » pour former deux autres molécules = inverse de l'addition

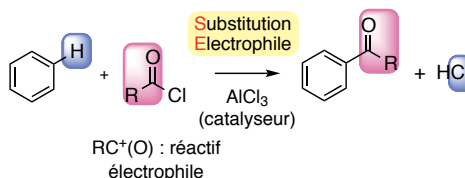
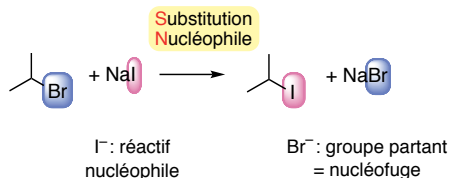
## Un exemple



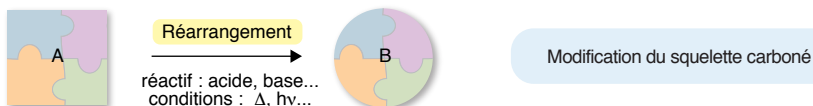
► Les réactions de substitution :  $A + BC \rightarrow AB + C$



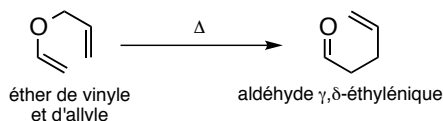
Quelques exemples



► Les réactions de réarrangement :  $A \rightarrow B$

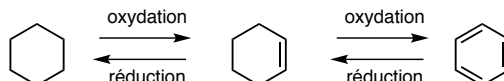
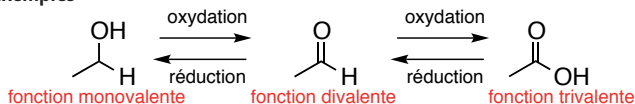


Un exemple



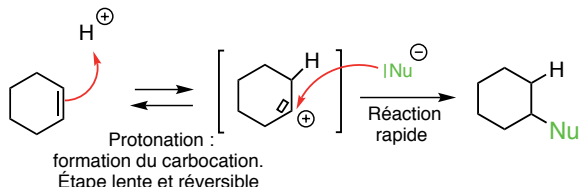
► Les réactions d'oxydation et de réduction

Quelques exemples



## ▶ Qu'est-ce que c'est ?

Une addition électrophile ( $A_E$ ) est une réaction d'addition en deux étapes sur une insaturation (alcène ou alcyne le plus souvent), impliquant la formation d'un carbocation intermédiaire sous l'action d'un électrophile ( $H^+$  le plus souvent), qui additionne dans un second temps un nucléophile.



On a globalement l'addition de  $HNu$  sur l'alcène, initiée par l'action d'un électrophile  $H^+$ .

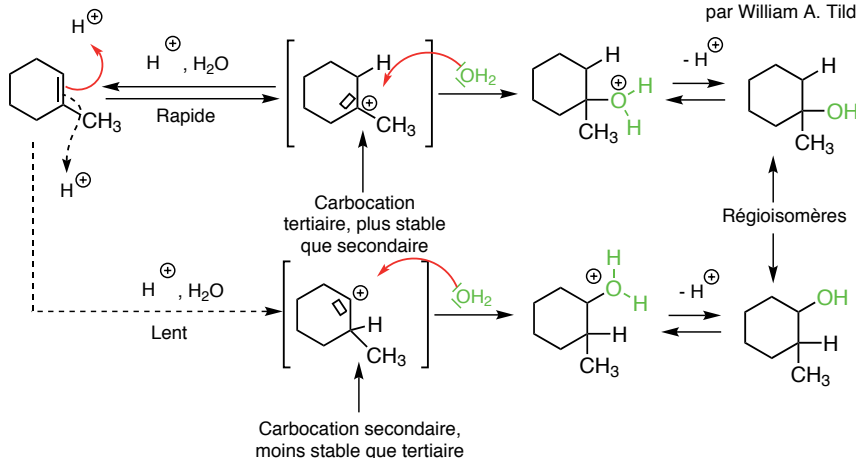
## ▶ Le cas des alcènes dissymétriques : la règle de Markovnikov !

La première étape du mécanisme, c'est-à-dire la formation du carbocation, est une étape élémentaire coûteuse en énergie, menant à un intermédiaire haut en énergie : le carbocation. Le postulat de Hammond nous dit que l'état de transition menant au carbocation ressemble au carbocation. Par conséquent, **plus le carbocation produit est stabilisé, plus sa vitesse de formation sera grande.**



Vladimir Markovnikov  
par William A. Tilden

Cas de l'hydratation (addition de  $H_2O$ ) sur les alcènes.



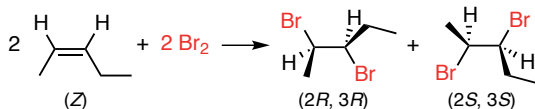
« Dans les alcènes dissymétriques, l'eau s'additionne majoritairement sur le carbone de l'alcène le plus substitué et le groupe hydroxyle  $OH$  se retrouve sur le carbone le plus substitué. »

# L'addition électrophile : l'ion ponté

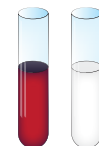
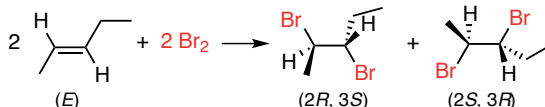
## ► Une réaction d'addition électrophile stéréospécifique

Pour certaines réactions d'additions électrophiles, la stéréochimie des composés obtenus reflète la stéréochimie (*E*) ou (*Z*) de l'alcène mis en réaction. Ces réactions sont dites **stéréospécifiques**. Un mécanisme d'**addition électrophile via un ion ponté** permet d'expliquer ce résultat expérimental.

La dibromation du **(*Z*)-pent-2-ène** conduit à l'obtention du mélange équimolaire des dérivés (**2*R*, 3*R***) et (**2*S*, 3*S***)



La dibromation du **(*E*)-pent-2-ène** conduit à l'obtention du mélange équimolaire des dérivés (**2*R*, 3*S***) et (**2*S*, 3*R***)

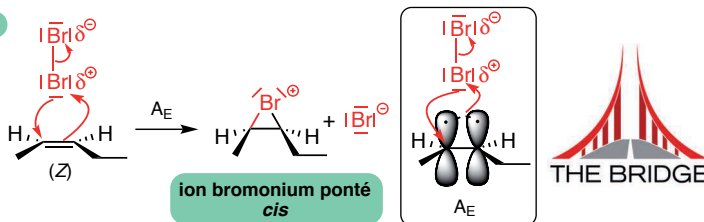


Test de caractérisation des alcènes : décoloration d'une solution de dibrome

## ► Mécanisme via l'ion ponté

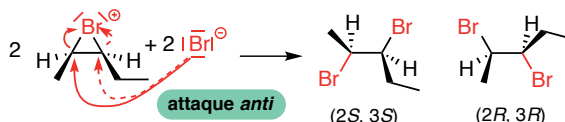
1) Addition électrophile ( $A_E$ ) conduit à la formation d'un **ion bromonium ponté**

étape cinétiquement déterminante



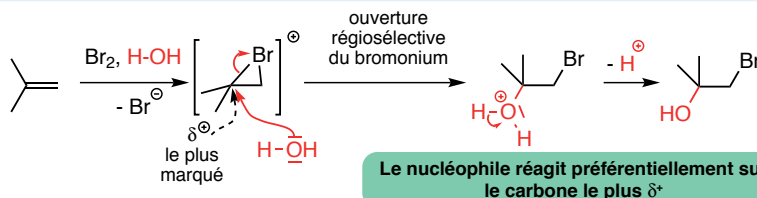
2) Addition du nucléophile  $\text{Br}^-$

attaque en *anti* / bromonium



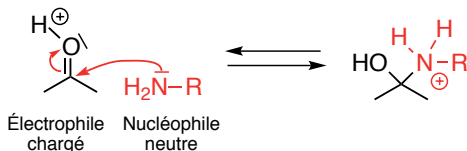
## ► Régiosélectivité

Si un nucléophile différent de  $\text{Br}^-$  est présent dans le milieu réactionnel, celui-ci peut réagir sur l'ion ponté de façon compétitive. Se pose alors le problème de la **régiosélectivité** de la réaction dans le cas où des alcènes dissymétriques sont engagés.

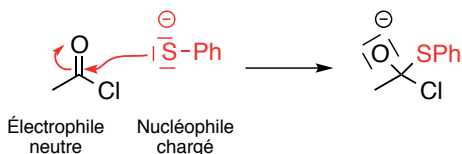


## ► De quoi s'agit-il ?

Une addition nucléophile ( $A_N$ ) est une étape élémentaire courante dans les mécanismes de réaction. C'est l'attaque d'un nucléophile (chargé négativement ou neutre), qui peut être un atome de carbone ou un hétéroatome (O, N, S...) sur une insaturation (double ou triple liaison), ou un carbocation. La vitesse de l'addition varie en fonction de nombreux paramètres et peut être estimée à l'aide de tables qui classent les électrophiles et les nucléophiles selon leur force.

Quelques exemples d' $A_N$ 

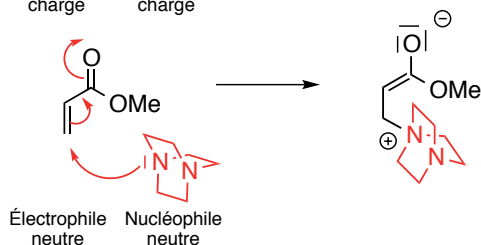
Étape cinétiquement déterminante lors de la condensation entre amines et dérivés carbonyles. Étape réversible.



Cette étape est suivie d'une élimination de l'ion  $Cl^-$  pour former un thioester.



Étape cinétiquement déterminante dans la réaction de Strecker.



L'amine bicyclique pontée est très nucléophile. C'est la première étape de la réaction de Baylis-Hillman

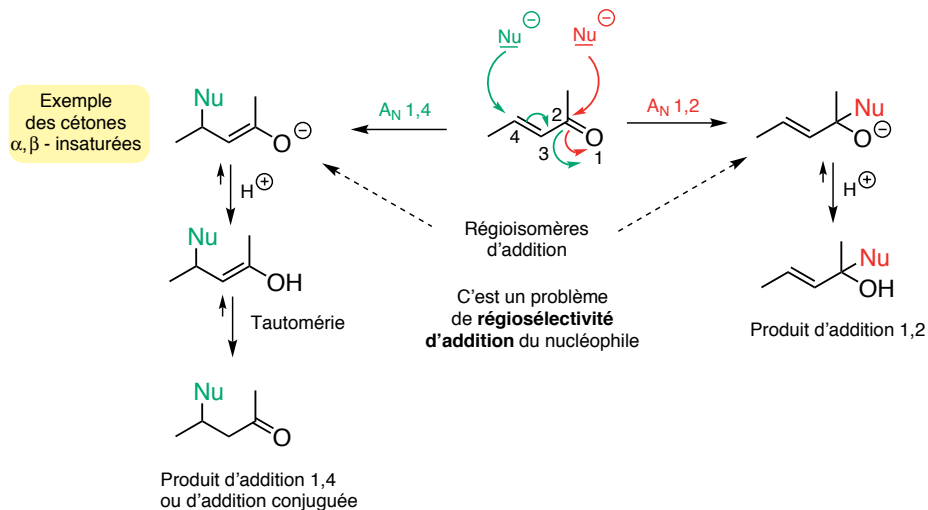
## ► Que se passe-t-il après ?

La réaction d' $A_N$  est le plus souvent suivie d'une autre étape élémentaire. C'est le cas pour trois exemples sur les quatre figurés ci-dessus. Dans le premier exemple, on aura ensuite un transfert de proton, dans le second une élimination de  $Cl^-$  et, dans le quatrième, l'énolate d'ester formé réagit avec un aldéhyde.

# L'addition nucléophile sur systèmes conjugués

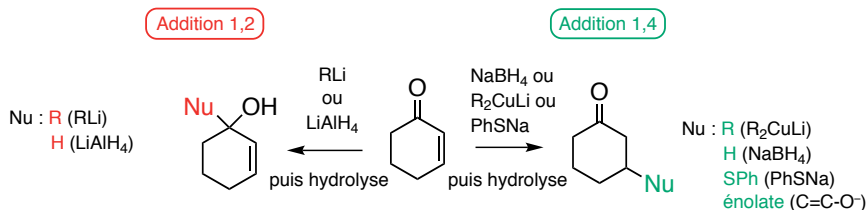
## ► Quel est le problème dans ces « systèmes conjugués » ?

Lorsque le nucléophile réagit par  $A_N$  avec un système électrophile comportant plusieurs insaturations conjuguées, terminées par un groupe à effet  $-M$ , se pose alors le problème de la régiosélectivité de l'addition du nucléophile :



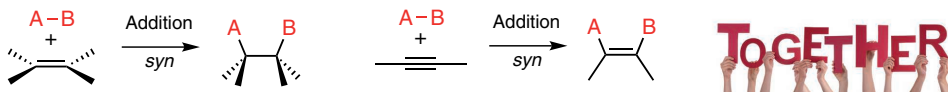
## ► Peut-on prévoir la régiosélectivité de l'addition nucléophile ?

La régiosélectivité de l' $A_N$  dépend de nombreux paramètres, mais peut être prévue notamment dans le cas des cétones  $\alpha, \beta$ -insaturées. Pour cela, on examine les interactions optimales entre l'orbitale HO (la plus haute occupée) du nucléophile et la BV (la plus basse vacante) de la cétone insaturée. On constate que les nucléophiles qualifiés de « **durs** », c'est-à-dire avec une charge localisée, réagissent surtout sur le C=O (addition 1,2), alors que les nucléophiles « **mous** » dans lesquels la charge anionique est peu localisée (mésomérie possible, ou taille de l'atome supportant la charge importante) s'additionnent sur la C=C (addition 1,4).



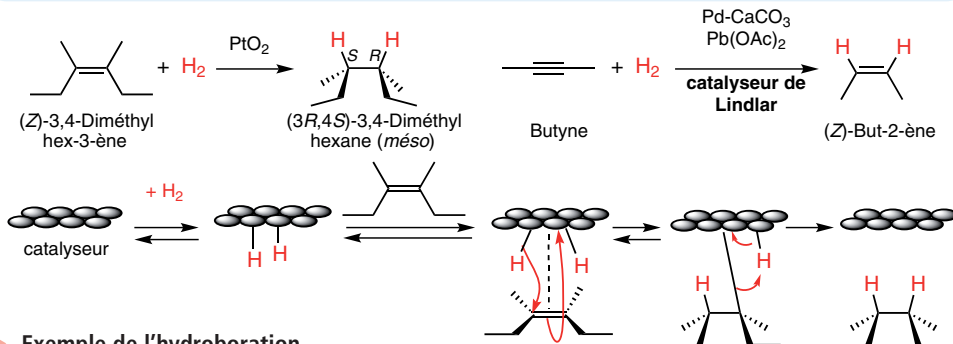
Les additions apolaires *syn*

Certaines additions sur les alcènes et alcynes font intervenir des réactifs peu ou pas polarisés (à l'exception des additions radicalaires). Ces additions sont stéréospécifiques et dites « *syn* » car les deux substituants du réactif sont généralement ajoutés du même côté de l'insaturation.



## ► Exemple de l'hydrogénation catalytique

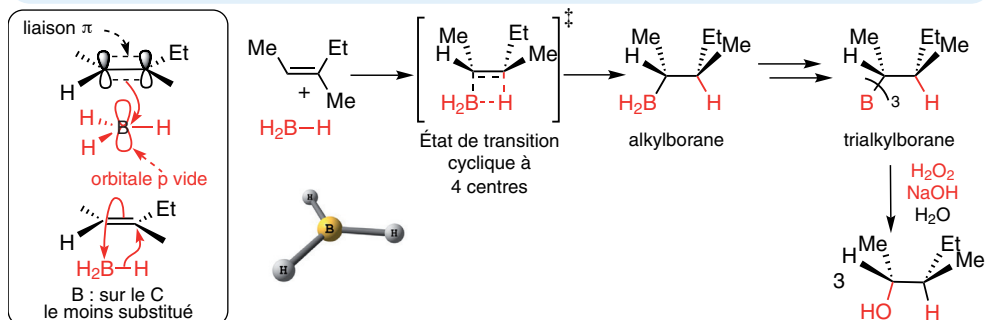
Pour les alcènes, la stéréochimie de l'alcane formé dépend donc de la stéréochimie de l'alcène mis en réaction. Cette réaction est **stéréospécifique**. Les deux atomes d'hydrogène sont ajoutés du même côté de l'insaturation, selon une **addition *syn***. L'hydrogénation catalytique est réalisée à la surface d'un catalyseur hétérogène (non solubilisé). Il active  $H_2$  en l'adsorbant.



## ► Exemple de l'hydroboration

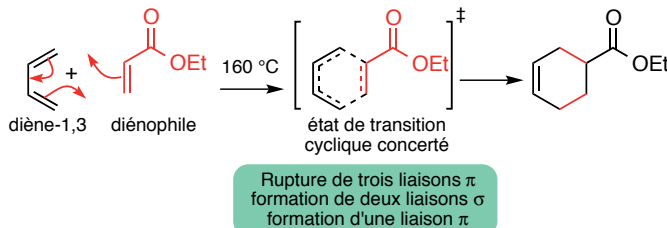
Le borane  $BH_3$  s'additionne aux alcènes et aux alcynes en l'absence de tout catalyseur selon une réaction appelée hydroboration. L'atome de bore se fixe sur le carbone le moins encombré, ce qui permet d'expliquer la régiosélectivité anti-Markovnikov de cette réaction.

Les deux nouvelles liaisons se forment d'une façon concomitante, selon un état de transition cyclique concerté à quatre centres (C-C-B-H) d'où résulte une **addition *syn*** de H et  $BR_2$ . Le composé obtenu peut ensuite être oxydé, ce qui permet de remplacer le groupe  $BR_2$  par un hydroxyle OH pour former un alcool.



# La cycloaddition de Diels-Alder

Les diènes-1,3 conjugués et le plus souvent riches en électrons réagissent avec les alcènes appauvris en électrons pour conduire à des cyclohexènes. Cette réaction met en jeu quatre électrons  $\pi$  du diène et deux électrons  $\pi$  de l'alcène et fait partie des cycloadditions [4+2]. Également connue sous le nom de **cycloaddition de Diels-Alder**, elle procède selon un **mécanisme cyclique dit concerté**, permettant les formations et ruptures simultanées des liaisons  $\pi$  et  $\sigma$ .



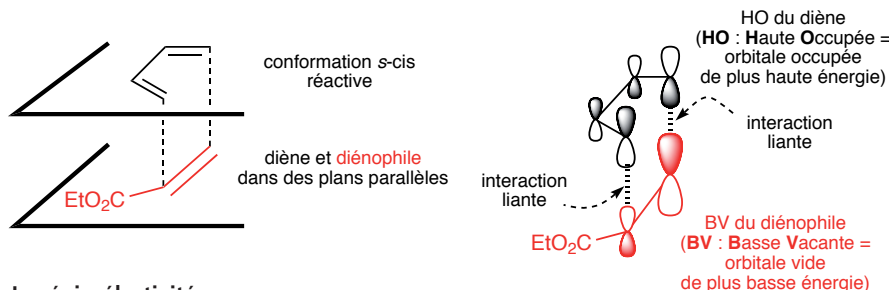
Otto Diels et Kurt Alder reçurent le Prix Nobel de Chimie en 1950 pour la découverte de cette réaction.

## Le contrôle orbitalaire

Aucune espèce chargée n'est mise en jeu dans cette réaction qui est **sous contrôle orbitalaire**.

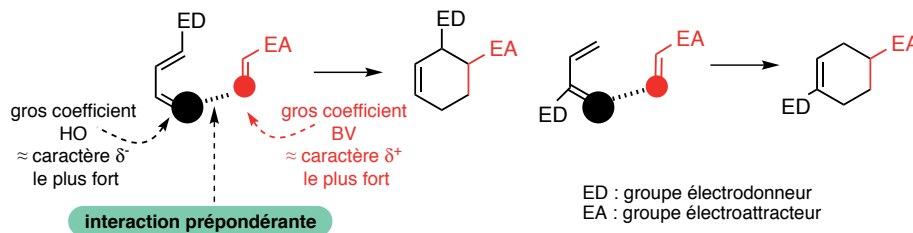
Les substituants électrodonneurs (+M, +I) sur le diène-1,3 et les substituants électroattracteurs (-M, -I) sur l'alcène (diénophile) facilitent la réaction.

Les deux réactifs sont dans des plans parallèles. Le diène-1,3 doit adopter une **conformation s-cis** pour réagir.



## La régiosélectivité

Lorsque les réactifs ne sont pas symétriques, deux cycloadduits régioisomères peuvent se former. Les orbitales moléculaires sont dissymétriques et la régiosélectivité est contrôlée par l'interaction prépondérante entre les atomes réactifs ayant les plus gros coefficients, sur les orbitales moléculaires impliquées dans la réaction.

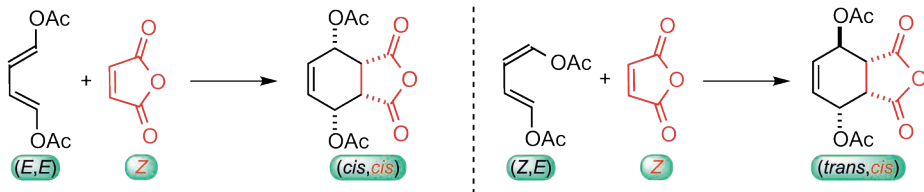
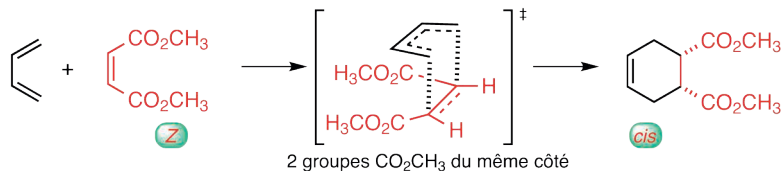


## La cycloaddition de Diels-Alder

## ► Stéréochimie

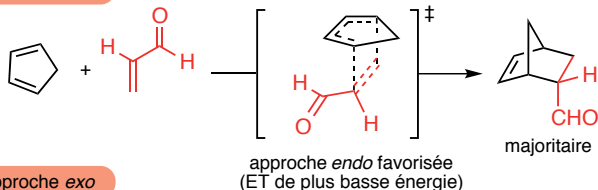
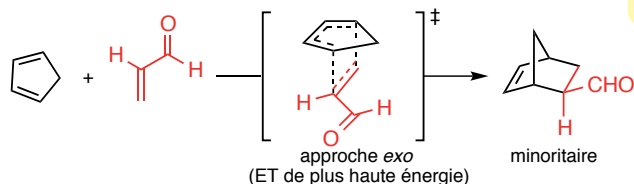
## Stéréospécificité

La stéréochimie des réactifs est conservée dans le cycloadduit. La réaction de Diels-Alder est **stéréospécifique**.

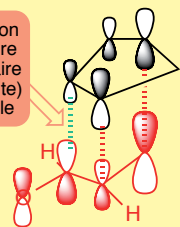


## Règle endo

Lorsque le diène se trouve du même côté que le substituant le plus encombrant du diénophile (même demi-espace délimité par les liaisons  $\sigma$  en formation), l'approche est appelée *endo*. Sinon, elle est dite *exo*. L'approche *endo* est souvent prépondérante du fait d'**interactions orbitales secondaires, non liantes, stabilisantes**. La réaction de Diels-Alder est **diastéréosélective**.

Approche *endo*Approche *exo*

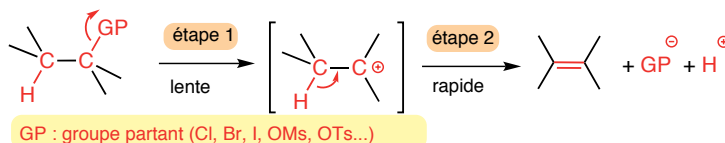
interaction orbitale secondaire (non liante) favorable



approche *endo* favorisée

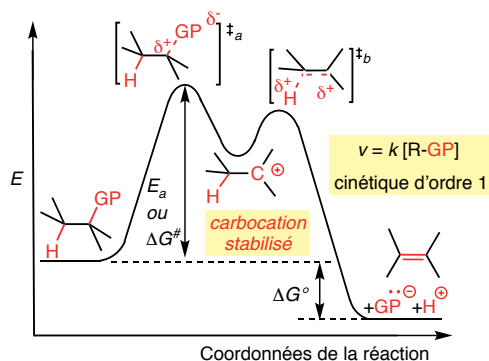
L'élimination 1,2 ou  $\beta$ -élimination permet de générer une double liaison selon les mécanismes E1 et E2 majoritairement, mais également E1<sub>BC</sub> ou E, pour des substrats spécifiques. Le mécanisme E1 est comparable par bien des aspects à celui de la S<sub>N</sub>1, ces deux réactions étant souvent concurrentes.

### ► Un mécanisme en deux étapes



### ► Le bilan énergétique et les caractéristiques

L'étape lente (ECD) correspond à la formation du carbocation intermédiaire via l'état de transition principal  $\ddagger_a$ . La perte du proton dans l'étape 2 n'est pas nécessairement provoquée par une base.



#### Caractéristiques, facteurs favorables

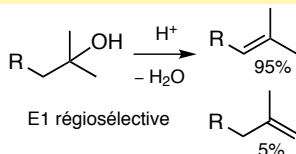
- deux étapes élémentaires, ordre 1
- carbocation stabilisé (effets +M, +I)
- bon groupe partant (I > Br > Cl)
- encombrement des groupes voisins  
----> *décompression stérique*
- solvant polaire protique

### ► Les sélectivités

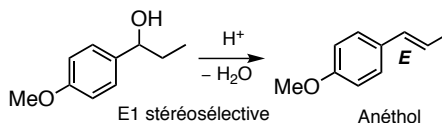
La régio- et la stéréosélectivité résultent d'un contrôle thermodynamique aboutissant à la formation du produit le plus stable.

#### Régiosélectivité : la règle de Zaitsev

L'alcène le plus stable, souvent le plus substitué, se forme majoritairement parmi plusieurs alcènes possibles.



La réaction est **stéréosélective** : elle conduit à l'alcène le plus stable, souvent l'alcène *E*. Par contre, l'élimination E1 **n'est pas stéréospécifique** : la stéréochimie du produit ne dépend pas de celle du substrat.

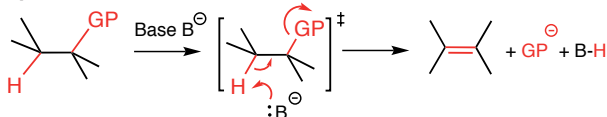


## L'élimination E2

L'élimination E2 est la réaction concurrente de la  $S_N2$ , elle possède des caractéristiques comparables.

## ► Un mécanisme en une étape

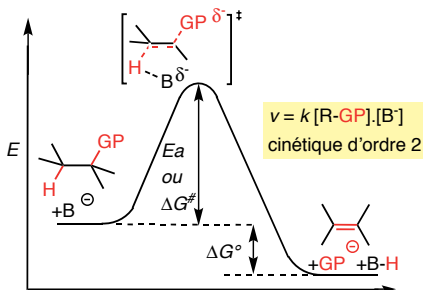
GP : groupe partant  
(Cl, Br, I, OMs, OTs...)



L'élimination E2 requiert des substituants antipériplanaires : les liaisons C-H et C-GP doivent être disposées de façon antiparallèle.

## ► Le bilan énergétique et les facteurs favorables

L'élimination E2 est une réaction bimoléculaire impliquant le substrat et la base.

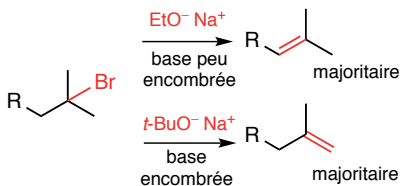


## Caractéristiques, facteurs favorables

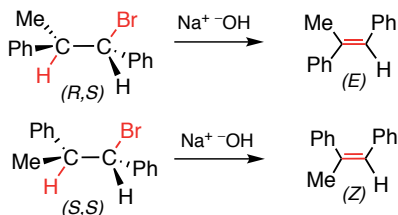
- une étape élémentaire, ordre 2
- bon groupe partant ( $I > Br > Cl$ )
- encombrement au voisinage du groupe partant pour éviter la  $S_N2$
- solvant polaire non protique
- base forte, non nucléophile

## ► Les sélectivités

La **régiosélectivité** est sous contrôle cinétique et peut varier en fonction de l'encombrement de la base



L'élimination E2 est **stéréospécifique**.  
La stéréochimie du produit reflète celle du substrat.

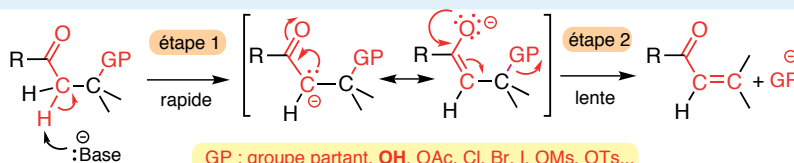


## Les autres types d'élimination 1,2

Les éliminations  $E1_{BC}$  et  $Ei$ , moins courantes que  $E1$  ou  $E2$ , utilisent des substrats spécifiques.

► L'élimination  $E1_{BC}$ 

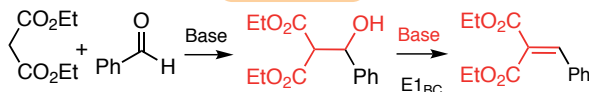
Alors que l'élimination  $E1$  met en jeu un carbocation, l'élimination  $E1_{BC}$  « base conjuguée » en milieu basique, met en jeu un carbanion stabilisé par mésomérie, le groupe partant étant souvent un mauvais nucléofuge, OH ou OR. Le mécanisme de l'élimination  $E1_{BC}$  est anionique contrairement à l'élimination  $E1$  qui est de type cationique.



## Crononisation



## Knoevenagel



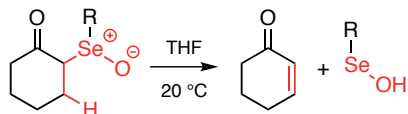
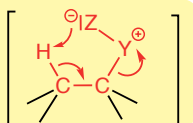
## Caractéristiques, facteurs favorables

- cinétique d'ordre 1
- deux étapes élémentaires : déprotonation (rapide) puis départ du nucléofuge (étape lente)
- anion stabilisé
- base assez forte à forte
- mauvais groupe partant (OH, OR) ou bon (halogène, sulfonate)
- formation de l'alcène conjugué le plus stable

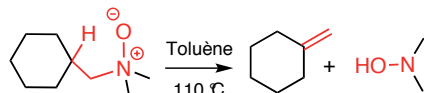
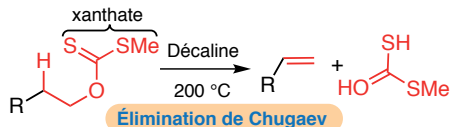
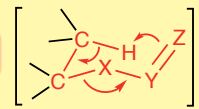
► L'élimination  $Ei$ 

L'élimination  $Ei$  ou élimination intramoléculaire procède par un mécanisme unimoléculaire concerté qui s'effectue par décomposition thermique selon un état de transition à 5 ou 6 atomes.

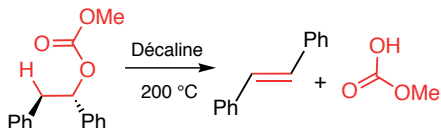
État de transition à 5 atomes

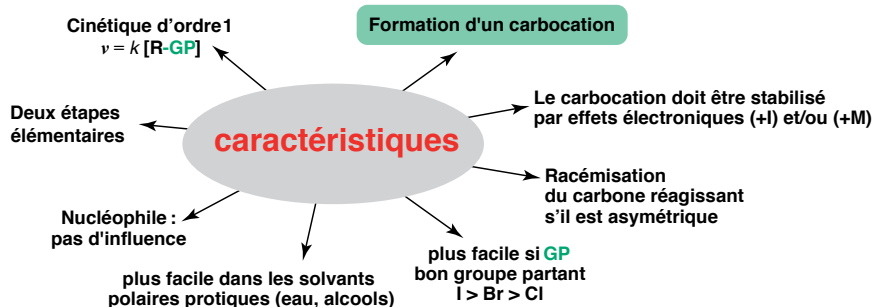
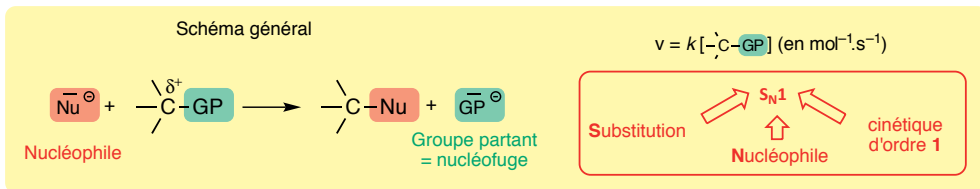


État de transition à 6 atomes



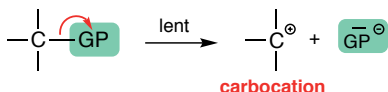
## Élimination de Cope



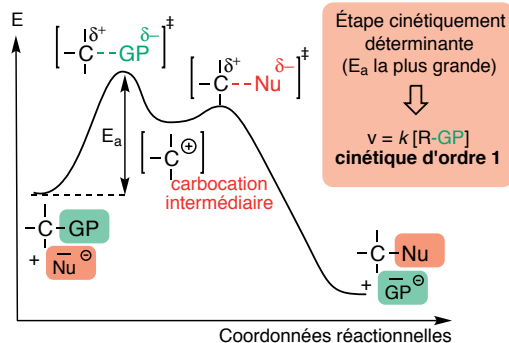
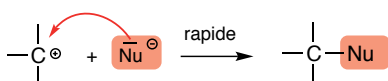
La substitution nucléophile unimoléculaire :  $S_N1$ 

## ► Un mécanisme en deux étapes

**1<sup>re</sup> étape** : formation d'un **carbocation** étape déterminant la vitesse globale de la réaction



**2<sup>e</sup> étape** : attaque du nucléophile



## ► Tout s'explique grâce au carbocation

## La racémisation du carbone réactif



équiprobabilité d'attaque sur les deux faces du carbocation

Plus le **carbocation** est stabilisé, plus la réaction est facile :

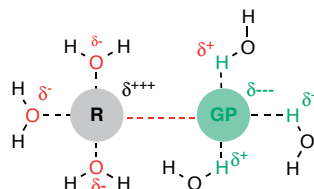
effets (+I)



effets (+M)

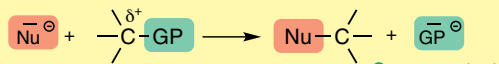
$\text{PhCH}_2^+$  stabilisé par mésomérie

les **solvants polaires protiques** stabilisent l'état de transition : neutralisation du  $\delta^+$  du futur carbocation et du  $\delta^-$  du GP.



# La substitution nucléophile bimoléculaire : S<sub>N</sub>2

Schéma général



Nucléophile

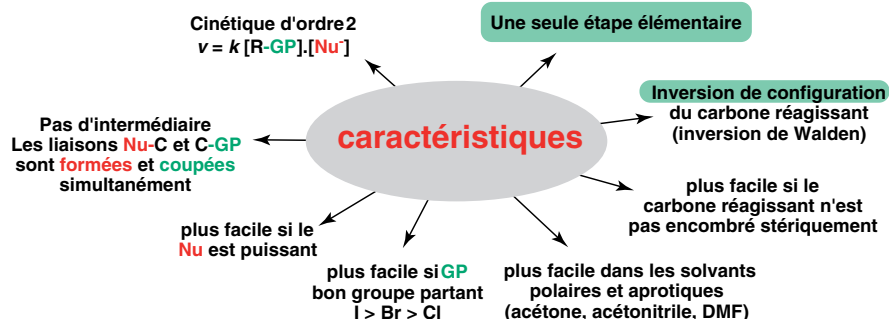
Groupe partant = nucléofuge

$$v = k[\text{Nu}^-][\text{C-GP}] \quad (\text{en mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1})$$

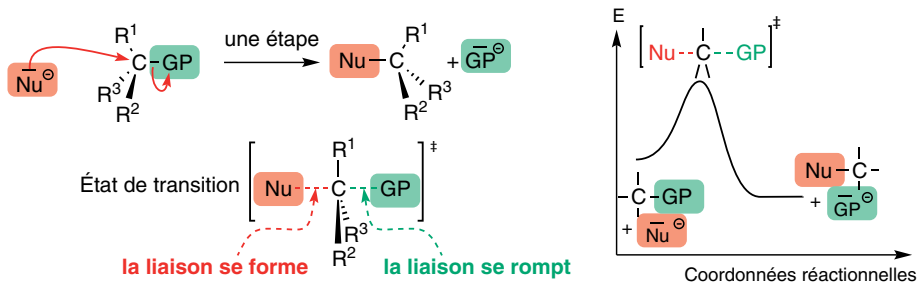
Substitution  $\swarrow$   $\searrow$   $\uparrow$   $\nwarrow$

Nucléophile

Cinétique d'ordre 2



## ► Un mécanisme en une seule étape

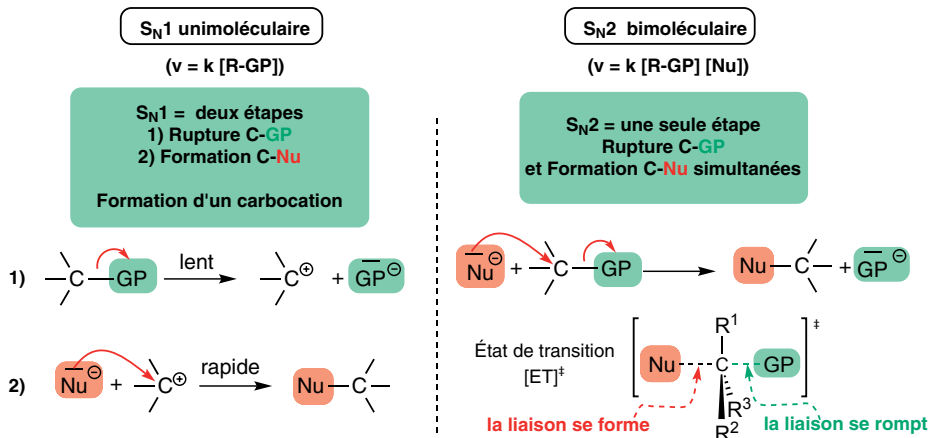
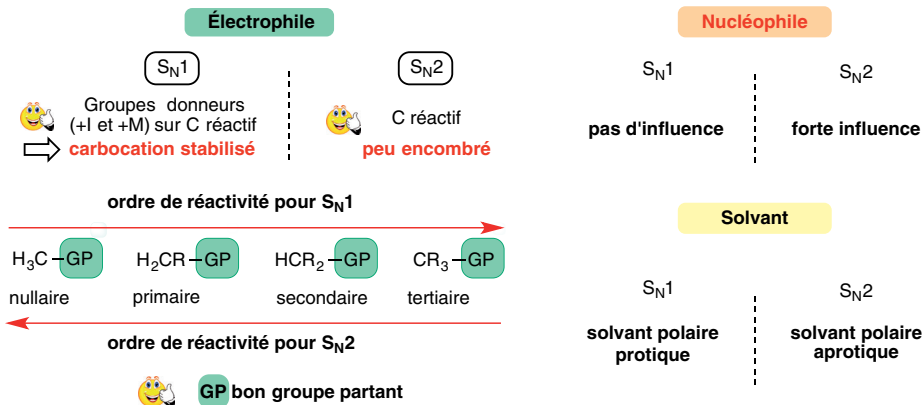


## ► L'encombrement stérique est déterminant

Dans les solvants polaires aprotiques les Nu<sup>-</sup> sont dissociés de leur contre-cation. Ils sont alors **moins encombrés et plus réactifs**

Moins le carbone réagissant est encombré, plus le Nu attaquera facilement  
 $\text{CH}_3\text{-GP} > \text{RCH}_2\text{-GP} > \text{R}_2\text{CH-GP}$

NB : L'utilisation de solvants apolaires est possible, mais il faut alors utiliser un milieu biphasique (aqueux/organique) et un agent de transfert de phase (souvent un ammonium quaternaire R<sub>4</sub>N<sup>+</sup>X<sup>-</sup> soluble à la fois en milieu aqueux car polaire et en milieu organique du fait des chaînes carbonées lipophiles) pour transporter le nucléophile de la phase aqueuse dans le solvant apolaire.

La comparaison des réactions de  $S_N1$  et  $S_N2$ ►  $S_N1/S_N2$  : une chronologie différente des événements

## ► En résumé

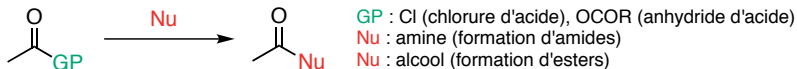
|                            | $S_N1$       | $S_N2$                     |
|----------------------------|--------------|----------------------------|
| Mécanisme                  | 2 étapes     | 1 étape                    |
| Intermédiaire réactionnel  | carbocation  | pas d'intermédiaire        |
| Stereochimie du C réactif  | racémisation | inversion de configuration |
| Réactions compétitives :   |              |                            |
| - réarrangement            | observé      | rare                       |
| - élimination (Nu basique) | observée     | observée                   |

# La substitution nucléophile sur C=C et C=O

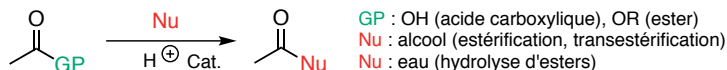
## ► Schéma général : une transformation à la base d'importantes réactions

La substitution d'un groupe partant (GP = halogène, OR, OCOR, OH) branché directement sur une double liaison (le plus souvent une double liaison C=O) est une transformation importante en chimie organique. Ce mécanisme intervient dans des réactions mettant en jeu notamment des dérivés d'acides :

### → En milieu neutre

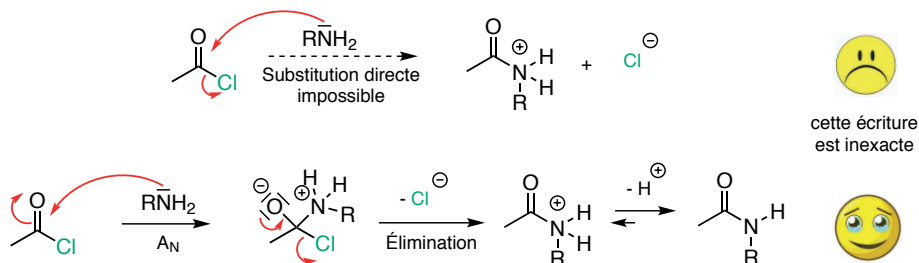


### → Avec catalyse acide



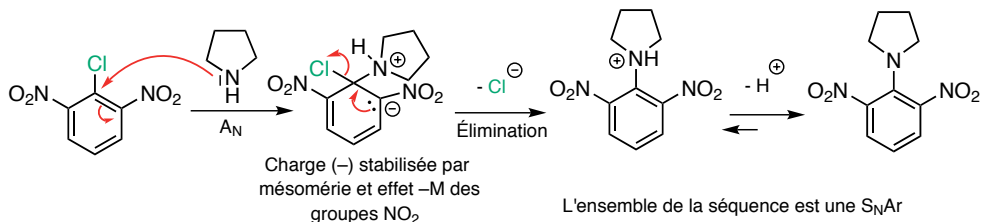
## ► Un mécanisme en deux étapes !

Pour des raisons orbitales, le mécanisme de cette transformation se fait toujours en deux étapes élémentaires d'addition nucléophile et d'élimination séquentielles. **En aucun cas ne peut avoir lieu de substitution directe !**



## ► Et sur les C=C ?

On observe aussi une séquence d' $A_N$  puis élimination lorsque cette substitution a lieu sur des arènes. Dans ce cas, pour que la réaction puisse avoir lieu, il faut que l'intermédiaire anionique soit stabilisé (Fiche 63) :

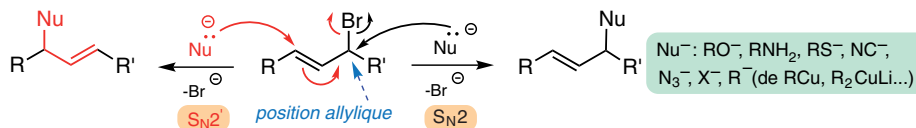


# Les autres substitutions nucléophiles

Outre les  $S_N1$  et  $S_N2$  des composés aliphatiques, il existe la substitution nucléophile des composés allyliques et les substitutions nucléophiles des composés aromatiques ou  $S_NAr$ .

## ▶ La $S_N$ sur les composés allyliques

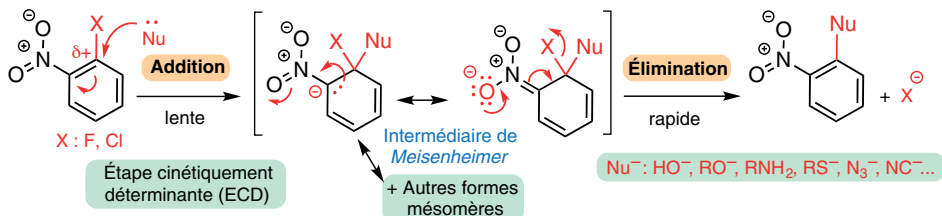
Un alcène possédant un groupe partant en position allylique réagit avec des nucléophiles selon deux mécanismes compétitifs,  $S_N2$  et  $S_N2'$ . À degré de substitution égal, la  $S_N2'$  sera favorisée grâce à l'encombrement stérique moindre sur un carbone trigonal ( $Csp^2$ ) par rapport à un carbone tétraédrique ( $Csp^3$ ) pour le mécanisme  $S_N2$ .



## ▶ Les $S_N$ des composés aromatiques ou $S_NAr$

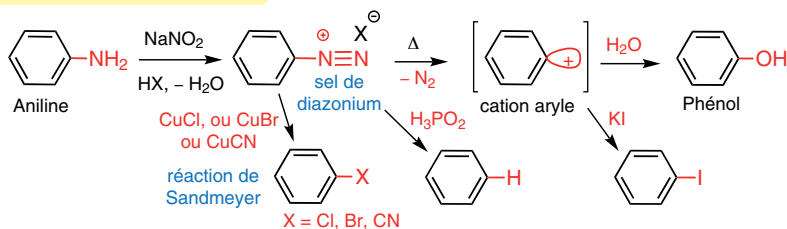
Il existe deux mécanismes principaux de Substitution Nucléophile Aromatique  $S_NAr$ .

### L'addition-élimination



Le groupe partant « X » doit être un halogène très électronégatif, F ou Cl, et l'aromatique doit comporter un groupe fortement mésomère attracteur ( $-M$ ) en position *ortho* et/ou *para* de X.

### La $S_NAr$ des sels de diazonium

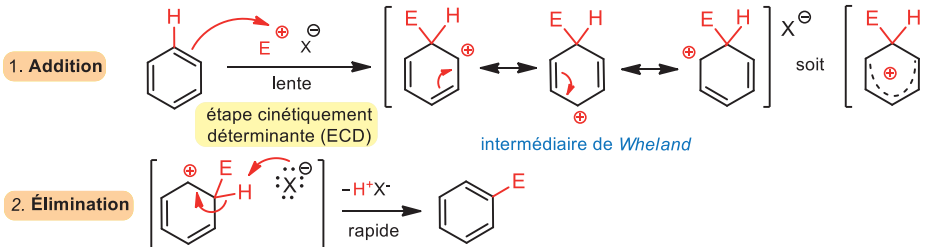


La transformation d'amines aromatiques en sels de diazonium possédant l'excellent groupe partant  $N_2$  permet de substituer le groupe  $NH_2$  par un halogène, un hydroxyle, un groupe cyano et un hydrogène (la réaction correspond dans ce cas à une réduction).

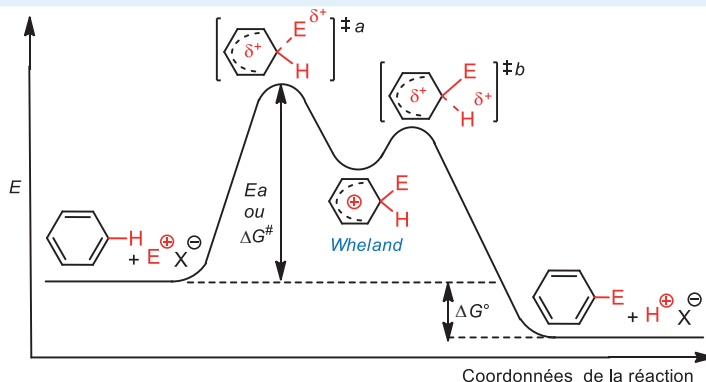
# La substitution électrophile aromatique : $S_EAr$

C'est la principale réaction pour fonctionnaliser les arènes. Elle consiste à substituer un proton par un électrophile qui peut être de nature variée. La réaction est souvent réalisée en présence d'un catalyseur utilisé pour activer l'électrophile.

## Le mécanisme et le bilan énergétique



L'addition de l'électrophile est l'étape lente car elle conduit à perdre l'aromaticité du substrat. Lors de cette étape, l'énergie d'activation  $E_a$  ou  $\Delta G^\ddagger$  permet d'atteindre l'état de transition principal  $\ddagger a$ .

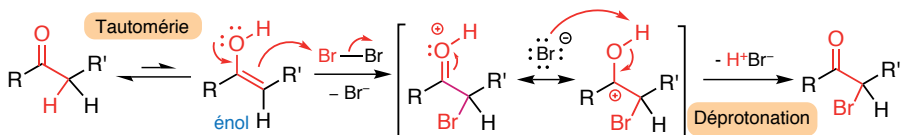


## Principaux électrophiles et noms des réactions

| $E^+$          | Mode de préparation ( <b>catalyseur</b> )  | Nom $S_EAr$                  |
|----------------|--|------------------------------|
| $X^+$          | $X_2 + MX_3 \rightleftharpoons X^+ + MX_4^-$ ( $X = Br, Cl$ ; $M = Fe, Al$ )   | Halogénéation                |
| $NO_2^+$       | $HNO_3 + H_2SO_4 \rightleftharpoons NO_2^+ + HSO_4^- + H_2O$   | Nitration                    |
| $HSO_3^+$      | $H_2SO_4 + H_2SO_4 \rightleftharpoons HSO_3^+ + HSO_4^- + H_2O$<br>$SO_3 + H_2SO_4 \rightleftharpoons HSO_3^+ + HSO_4^-$ (oléum)                                       | Sulfonation                  |
| $R_3C^+$       | $R_3CX + MX_3 \rightarrow R_3C^+ + MX_4^-$ ( $X = Cl, Br$ ; $M = Fe, Al$ )<br>$R_3COH + H^+ \rightarrow R_3C^+ + H_2O$<br>$R_2C=CR'_2 + H^+ \rightarrow R_2C^+-CHR'_2$ | Alkylation de Friedel-Crafts |
| $RC\equiv O^+$ | $R(X)C=O + MX_3 \rightarrow RC=O^+ + MX_4^-$ ( $X = Cl, Br$ ; $M = Fe, Al$ )<br>$R(C=O)O(C=O)R + MX_3 \rightarrow RC=O^+ + MX_4^-$ ( $X = Cl, Br$ )                    | Acylation de Friedel-Crafts  |

La substitution électrophile aliphatique :  $S_E$ 

La  $S_E$  est une réaction classique de la chimie organique qui consiste généralement à substituer un proton par un électrophile, souvent en position  $\alpha$  d'un carbonyle (Fiches 128 et 129), dans des conditions acides ou basiques.

► La  $S_E$  en milieu acide

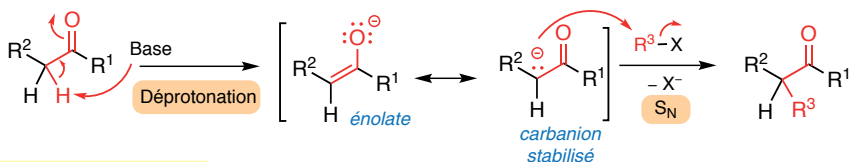
L'halogénéation des cétones est une  $S_E$  modèle. Cette réaction s'effectue, en conditions acides, en deux étapes : la double liaison riche en électrons de l'énol tautomère de la cétone déplace l'ion bromure avec formation d'une liaison carbone-brome. Cette étape (étape limitante de la réaction) est suivie de la déprotonation de l'ion oxonium intermédiaire.

► La  $S_E$  en milieu basique

En milieu basique, le mécanisme se déroule dans un ordre inversé : d'abord déprotonation pour générer un carbanion puis réaction avec un dérivé halogéné, l'étape lente de la réaction (ECD).

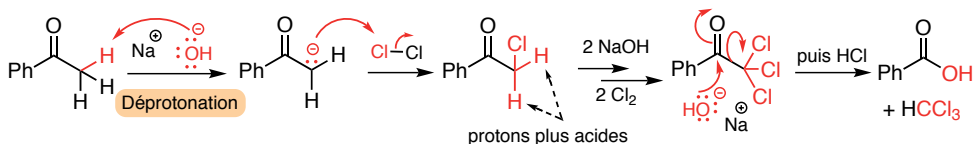
## L'alkylation des cétones

Expérimentalement, on effectue souvent cette réaction en tandem, une étape à la suite de l'autre.



## La réaction haloforme

Cette réaction, complémentaire de l'halogénéation des cétones en milieu acide, ne s'arrête pas à la première halogénéation car les hydrogènes en  $\alpha$  du carbonyle deviennent très acides grâce à l'effet  $-I$  de l'halogène. La dernière étape est une addition nucléophile de l'ion hydroxyde sur un carbonyle devenu très électrophile suivie d'élimination de l'anion  $Cl_3C^-$ . La réaction fonctionne également avec du dibrome ou du diode.

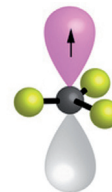


## Les réactions radicalaires

Les réactions radicalaires en chaîne se déroulent en trois étapes :

- 1) une phase d'initiation ;
- 2) une phase de propagation ;
- 3) une phase de terminaison.

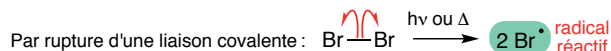
La phase de propagation est la plus importante et permet de réaliser la réaction.



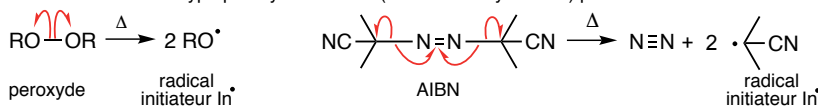
radical méthyle  
CH<sub>3</sub>

### ► La phase d'initiation

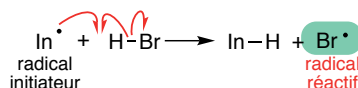
C'est la phase au cours de laquelle un premier radical réactif est formé.



En utilisant un initiateur de type peroxyde ou AIBN (Azobisisobutyronitrile) pour former le radical initiateur  $\text{In}^\bullet$



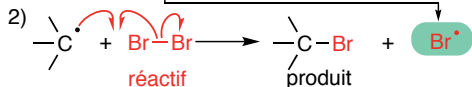
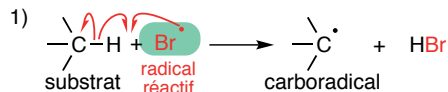
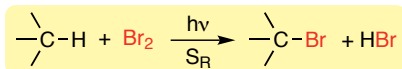
Celui-ci sert à former le radical réactif



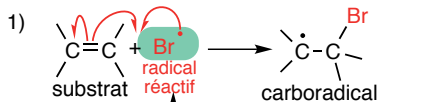
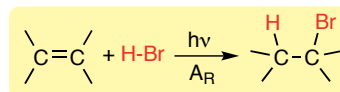
### ► La phase de propagation

Cette phase permet de réaliser la réaction, mais également de régénérer le radical réactif.

Réaction de substitution radicalaire :



Réaction d'addition radicalaire :



### ► La phase de terminaison

Cette phase termine la réaction (fin de la propagation) par exemple avec le couplage de deux radicaux et la formation d'une liaison covalente :  $\text{R}^\bullet + \text{R}^\bullet \rightarrow \text{R}^1-\text{R}^2$ .

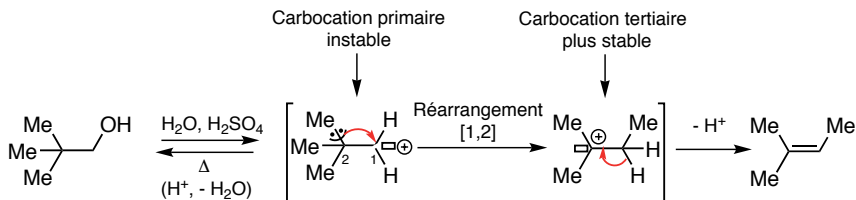
# Les réarrangements de carbocations

## ► Pourquoi les carbocations se réarrangent-ils ?

Les carbocations sont des intermédiaires réactionnels hauts en énergie, produits le plus souvent par protonation des alcènes lors de la déshydratation des alcools. Comme leur stabilité augmente avec leur degré de substitution (tertiaire plus stable que secondaire, lui-même plus stable que primaire), **un carbocation tend à gagner en stabilité en se réarrangeant rapidement**, surtout si un nucléophile faible, qui s'additionne donc lentement, est présent dans le milieu. La grande majorité des réarrangements implique **la migration d'un atome (H ou C) avec ses électrons de liaisons sur le carbocation adjacent**. On parle de réarrangement nucléophile [1,2].

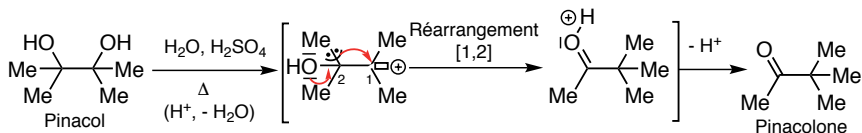
## ► Comment ça marche ?

On distingue deux cas principaux. Si le carbocation formé initialement ne comporte aucun hétéroatome susceptible d'intervenir dans le réarrangement, on parle de réarrangement de type **Wagner-Meerwein** :

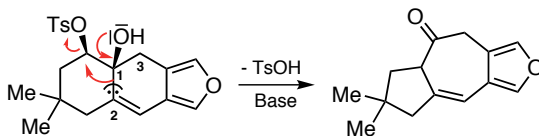


Si un atome d'oxygène adjacent au carbocation formé participe au réarrangement, on parle de **réarrangement pinacolique**, qui intervient dans les diols 1,2, traités en milieu acide, ou de réarrangement **semi-pinacolique**, à partir d'alcools portant un groupe partant (OTs par exemple) sur le carbone adjacent.

### Réarrangement pinacolique



### Réarrangement semi-pinacolique

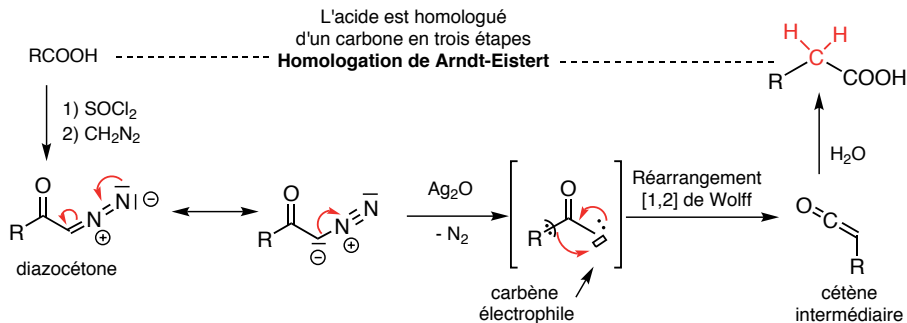


Dans cette réaction, seul le carbone 2 migre car l'aptitude migratrice d'un carbone dépend de ses substituants. Pouvez-vous écrire la structure du produit non observé (migration du carbone 3) ?

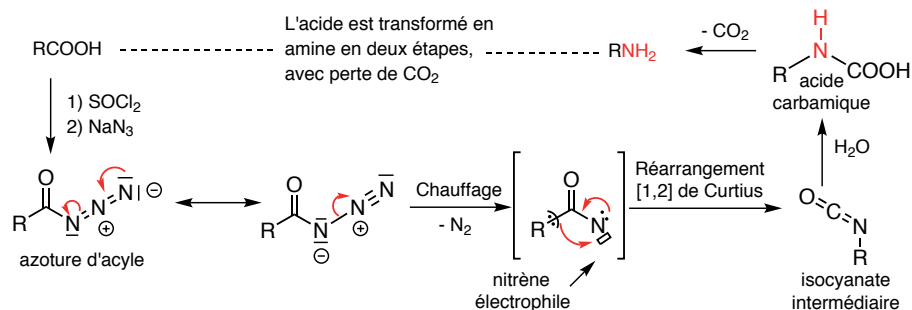
# Les réarrangements d'autres espèces électrophiles

Des espèces carbonées (carbènes) ou hétéroatomiques (N, O) peuvent induire un réarrangement [1,2] et sont à l'origine de réactions très utiles en synthèse ou dans l'industrie.

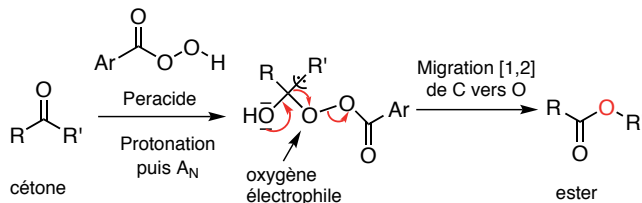
## ► Le cas des carbènes : réarrangement de Wolff



## ► Le cas des nitrènes : réarrangement de Curtius



## ► Le cas de l'oxygène : réaction de Baeyer-Villiger : l'oxydation des cétones en esters



**Aptitude migratrice de R :**

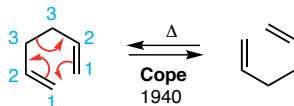
CH<sub>3</sub> < R primaire < R secondaire < R tertiaire

## Les réarrangements sigmatropiques

Les réarrangements sigmatropiques sont des réactions péricycliques, c'est-à-dire impliquant une réorganisation des liaisons  $\sigma$  et  $\pi$  dans un état de transition cyclique. Dans le cas des réarrangements sigmatropiques, le bilan des liaisons  $\sigma$  et  $\pi$  formées et détruites est nul.

## ▶ Les réarrangements sigmatropiques [3,3]

## COPE

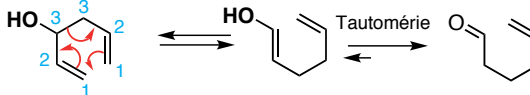


deux fragments de trois carbones se réorganisent

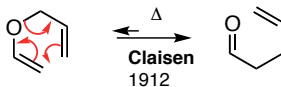
Variante utile en synthèse :

**Oxy-Cope :**

Plus rapide et la tautomérie déplace l'équilibre



## CLAISEN



deux fragments de trois atomes se réorganisent

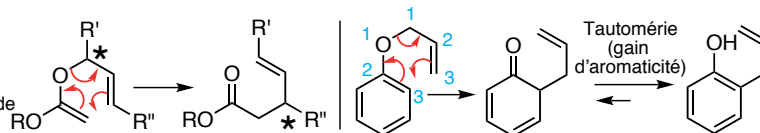


Ludwig Claisen

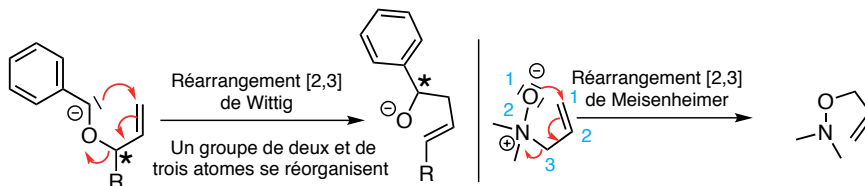
Variantes utiles en synthèse :

**Johnson-Claisen**

(permet un transfert de chiralité efficace) et **Claisen aromatique**



## ▶ Les réarrangements sigmatropiques [2,3]



Pour être permis thermiquement, tous ces réarrangements impliquent un nombre d'électrons égal à  $4n+2$  ( $n$  entier). Ici, six électrons ( $n$ ,  $p$ ,  $s$ ) sont impliqués dans tous les cas.

## Les réactions d'oxydation

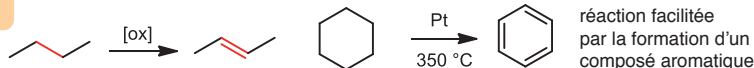
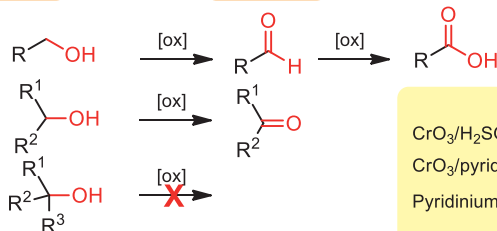
Dans une oxydation, un substrat organique voit son niveau d'oxydation augmenter (Fiche 25). Corrélativement, l'oxydant (réactif avide d'électrons) est réduit. Il en résulte soit la formation de liaisons multiples, soit la rupture de liaisons carbone-carbone, soit l'insertion d'un hétéroatome (oxygène ou halogène).

**Principaux oxydants :**

$O_2$ ,  $H_2O_2$ ,  $O_3$ ,  $RCO_3H$ , halogène

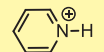
Sels de Mn ( $KMnO_4$ ,  $MnO_2$ ), sels de Cr ( $CrO_3$ ,  $K_2Cr_2O_7$ ) et leurs dérivés.

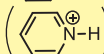
## ► Élimination de deux atomes d'hydrogène

**Hydrocarbures****Alcools****Aldéhydes****Réactifs d'oxydation des alcools**

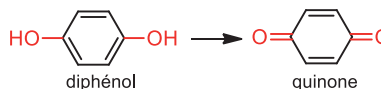
$CrO_3/H_2SO_4$  : réactif de Jones

$CrO_3$ /pyridine : réactif de Collins

Pyridinium ChloroChromate : PCC   $ClCrO_3^-$

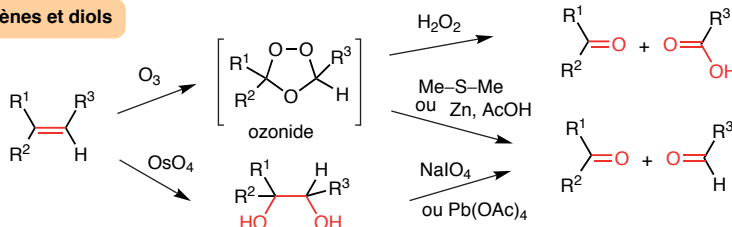
Pyridinium DiChromate : PDC   $Cr_2O_7^{2-}$

$MnO_2$  si R = allyle ou benzyle

**Diphénols**

Le brunissement des fruits à l'air est dû, en premier lieu, à l'oxydation des phénols du fruit en quinones.

## ► Rupture de liaison carbone-carbone

**Alcènes et diols**



# Les réactions de réduction

Les réductions résultent de l'apport d'électrons par le réactif à la substance qui est réduite. Elle peut procéder soit par :

- don d'un doublet électronique dans le cas des réductions par un hydruure,
- don d'électrons non appariés lorsque le réducteur est un métal, complété de l'addition de  $H^+$ ,
- réaction du dihydrogène  $H_2$  en présence de catalyseur. Le réducteur attaquera les sites déficients en électrons (un carbone ou un hétéroatome).

## Principaux réducteurs

Dihydrogène en présence de catalyseur

Hydrures nucléophiles chargés :  $LiAlH_4 > NaBH_4 > NaBH_3CN$

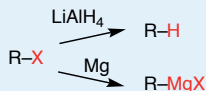
Métaux dissous et sels métalliques

Hydrures neutres :  $R^1R^2BH$ ,  $(i-Bu)_2AlH = DIBAL$

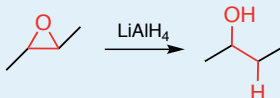
## Remplacement d'un oxygène (ou d'un halogène) par un hydrogène ou un métal

Toutes les réactions utilisant les hydrures sont suivies d'une hydrolyse

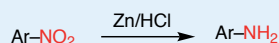
### Réduction d'un dérivé halogéné



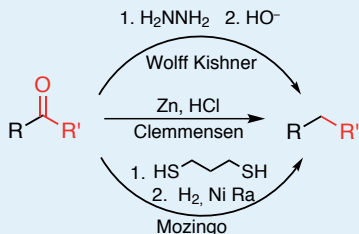
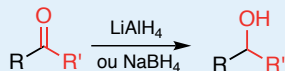
### Réduction d'un époxyde



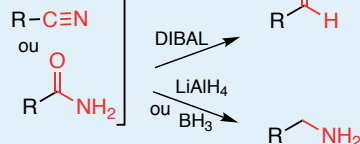
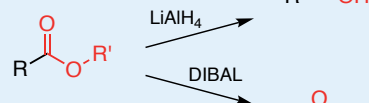
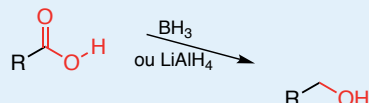
### Réduction des dérivés nitrés



### Réduction des fonctions divalentes



### Réduction des fonctions trivalentes

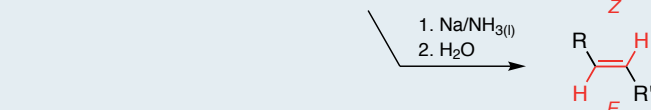
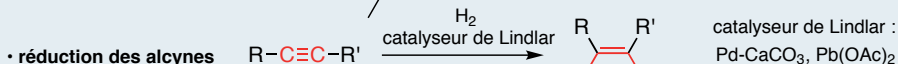


## Les réactions de réduction

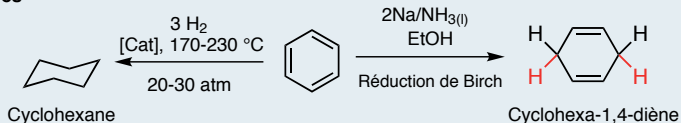
### Addition de dihydrogène



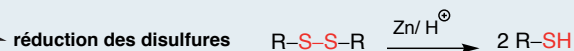
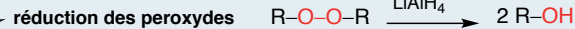
[Cat] = Pd/C ou PtO<sub>2</sub> ou Ni<sub>Raney</sub>



### • réduction des aromatiques

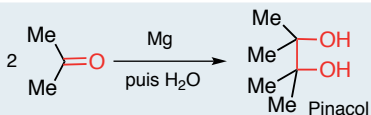


### Rupture de liaison hétéroatome-hétéroatome

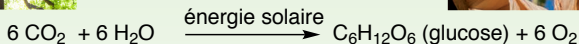
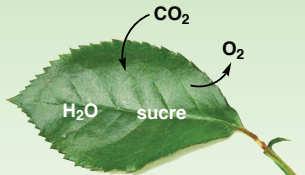
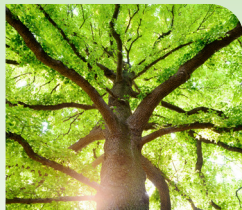


### Couplage réducteur

couplage pinacolique



### Une oxydo-réduction essentielle à la vie : la photosynthèse



La photosynthèse est un ensemble de réactions d'oxydo-réduction transformant, grâce au rayonnement solaire, l'eau et le dioxyde de carbone en glucides, sources d'énergie pour la plupart des êtres vivants. Dans la réaction, le dioxyde de carbone est réduit et l'eau oxydée en dioxygène, essentiel à la respiration.



**6**

**Les hydrocarbures**

Les alcanes sont des hydrocarbures saturés, constitués d'atomes de carbone et d'hydrogène, liés par des liaisons covalentes simples (C–C) et (C–H).

Leur formule brute générale répond à la formule  $C_nH_{2n+2}$  pour les alcanes acycliques, et à  $C_nH_{2n}$  pour les cycloalcanes monocycliques,  $n$  étant un nombre entier.

Les alcanes sont présents en grande quantité dans les gisements de gaz et de pétrole. Certains sont présents dans le monde animal et végétal.



Le nonacosane,  $C_{29}H_{60}$ , est présent dans la couche cireuse des feuilles de chou.



Le méthane,  $CH_4$ , se trouve dans les gisements de gaz.



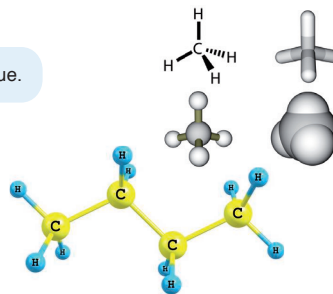
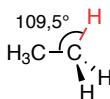
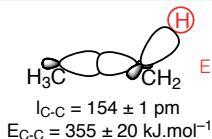
Le pétrole est essentiellement un mélange d'alcanes allant de  $CH_4$  à  $C_{40}H_{82}$ .

### ► Solubilité

Les alcanes liquides ou solides sont insolubles dans l'eau et sont de densité plus faible (environ 0,7). Les alcanes liquides ( $4 < n_c < 17$ ) sont des solvants apolaires aprotiques adéquats pour solubiliser de nombreux composés organiques.

### ► Géométrie

Leurs atomes de carbone ( $sp^3$ ) présentent une géométrie tétraédrique.



### ► Réactivité générale

Appelés également « paraffines », terme issu du latin « *parum affinis* », qui signifie faible affinité, les alcanes sont peu réactifs. Les liaisons C–H et C–C sont, en effet, des liaisons fortes et apolaires. En pétrochimie, ils fournissent des alcènes par vapo-craquage, des alcanes ramifiés par craquage catalytique et des composés aromatiques par reformage catalytique. Ils réagissent aussi dans des conditions appropriées, avec  $O_2$ ,  $Cl_2$  ou  $Br_2$ .

### ► Combustion

La combustion totale des alcanes, bien qu'intéressante d'un point de vue synthétique car elle détruit la chaîne carbonée de l'alcane, est largement exploitée pour produire de l'énergie ( $-890 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  pour  $CH_4$ ), par exemple dans les moteurs à essence.



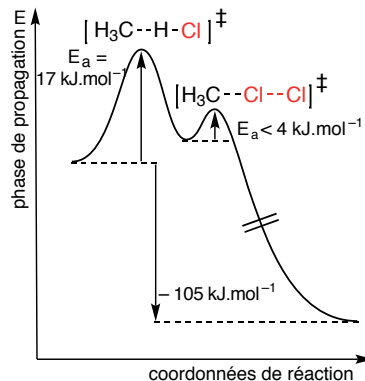
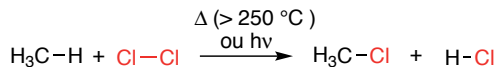
## Halogénéation

La réaction d'un alcane avec  $\text{Cl}_2$  ou  $\text{Br}_2$  se produit lorsque les réactifs sont irradiés avec de la lumière ultraviolette ( $h\nu$ ) ou chauffés à température élevée ( $> 250\text{ }^\circ\text{C}$ ).

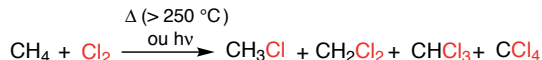
Le mécanisme est une **substitution radicalaire** en chaîne :



*La réaction de substitution a lieu au cours de cette phase*



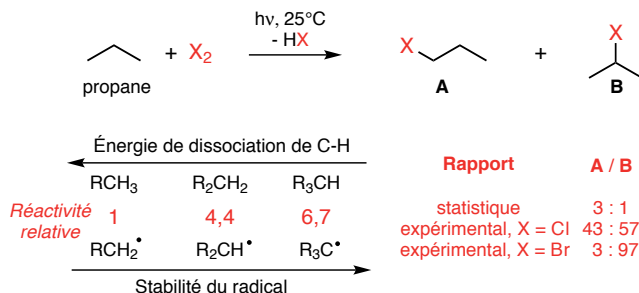
Selon la proportion des réactifs, un remplacement progressif séquentiel des atomes d'hydrogène de l'alcane conduit à un mélange de composés halogénés.



Lors de la chloration des alcanes supérieurs ( $n > 2$ ), plusieurs composés se forment.

Leurs proportions sont le reflet de la **stabilité relative des carboradicaux** formés de façon intermédiaire : un radical carboné est généralement d'autant plus stable qu'il est plus substitué ( $\text{R}_3\text{C}\cdot > \text{R}_2\text{CH}\cdot > \text{RCH}_2\cdot$ ).

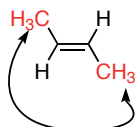
La **bromation est beaucoup plus sélective** que la chloration : le radical  $\text{Br}\cdot$ , plus inerte, réagit quasiment exclusivement avec le carboradical le plus stable.



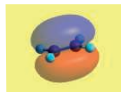
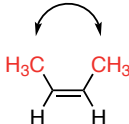
Les alcènes sont des hydrocarbures insaturés constitués d'atomes de carbone et d'hydrogène et possédant au moins une liaison double C=C. La formule brute des alcènes acycliques est  $C_nH_{2n}$ ,  $n$  étant un nombre entier.

### ▶ Alcènes : structure et propriétés

Les deux groupes  $CH_3$  prioritaires (règles CIP) sont de part et d'autre de la double liaison : l'alcène est de stéréochimie **E**



Les deux groupes  $CH_3$  prioritaires sont du même côté : l'alcène est de stéréochimie **Z**



Orbitale  $\pi$  de l'éthylène

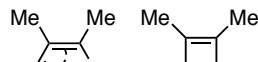


Elle résulte du recouvrement latéral de deux orbitales p

### Stabilité thermodynamique

⇒ Plus l'alcène est **substitué**, plus il est stable.

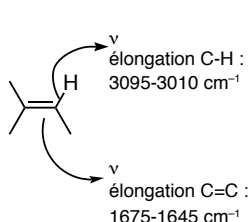
⇒ Plus l'alcène est **tendu**, moins il est stable.



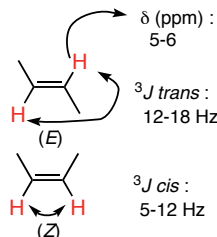
Compression de l'angle idéal de  $120^\circ$  : déstabilisation.

### ▶ Quelques caractéristiques physico-chimiques

#### En infrarouge



#### En RMN $^1H$



Faciles à différencier par examen des constantes de couplage

#### Énergie et longueur de liaison

|     | Énergie (KJ.mol <sup>-1</sup> ) | Longueur (ppm) |
|-----|---------------------------------|----------------|
| C-C | 346                             | 154            |
| C=C | 602                             | 134            |
| C≡C | 835                             | 120            |

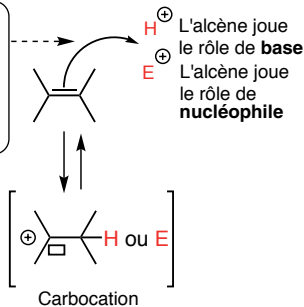
La liaison  $\pi$  est moins forte que la liaison  $\sigma$

### ▶ Bref aperçu de la réactivité

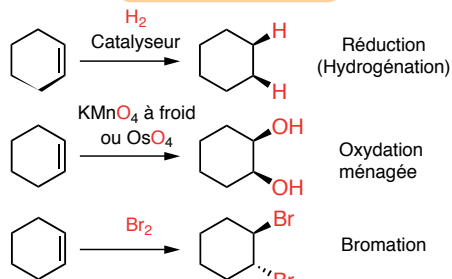
#### Caractère nucléophile et basique

C'est la liaison  $\pi$  qui est rompue. Bien repérer le sens de la flèche : le carbocation se forme sur le carbone de gauche.

Réactions :  
**Additions électrophiles**  
 $A_E$  (additions d'hydracides, hydratation...)



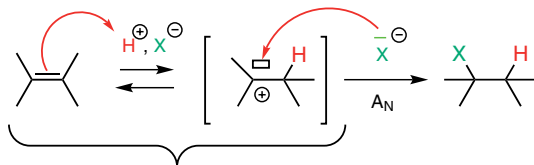
#### Réactions d'addition en milieu neutre



Ces réactions sont stéréospécifiques : le mécanisme impose une stéréochimie relative précise dans le produit obtenu, dépendant de la stéréochimie de l'alcène initial.

# Les alcènes : hydrohalogénations

## Le mécanisme en conditions ioniques



Protonation : équilibre acido basique

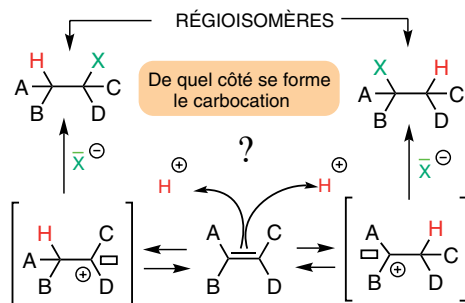
ÉTAPE LENTE

ÉTAPE RAPIDE

C'est une Addition Électrophile ( $A_E$ ), composée de deux étapes élémentaires successives :  
1 : protonation  
2 : addition nucléophile

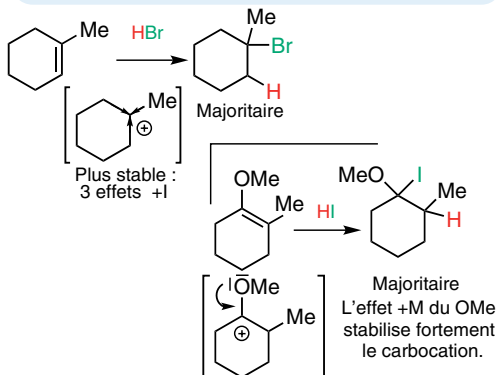
$HX = HCl, HBr, HI$ .  
Ces hydracides sont utilisés en solution aqueuse et sont partiellement dissociés.

## La régiosélectivité d'addition

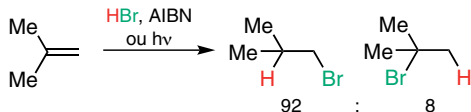


Obéit à la règle de **Markovnikov** : le nucléophile (ici  $X^-$ ) s'additionne sur le carbone **le plus substitué**.

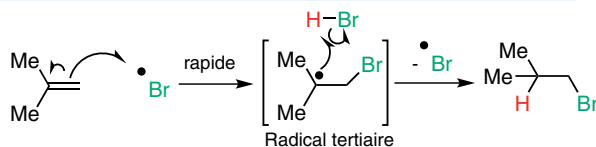
D'accord, mais pourquoi cette règle ?  
Parce que le carbocation le plus stable se forme le plus rapidement, en accord avec le postulat de Hammond



## La régiosélectivité s'inverse en conditions radicalaires

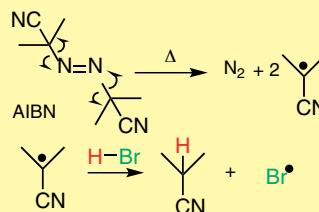


Dans ce cas, l'étape clé est l'addition du radical  $Br^\bullet$  sur l'alcène. Les règles de stabilité des radicaux carbonés suivent celles des carbocations, donc le radical formé le plus vite sera le plus substitué.



La régiosélectivité de l'addition radicalaire s'oppose à la règle de Markovnikov. On parle d'addition **anti-Markovnikov** (effet Karash).

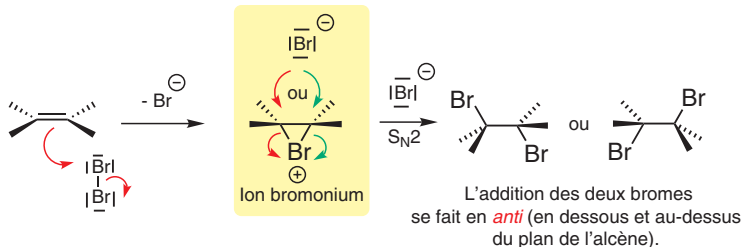
L'AIBN ou un peroxyde, ou la lumière, jouent ici le rôle d'initiateur dans une réaction radicalaire en chaîne :



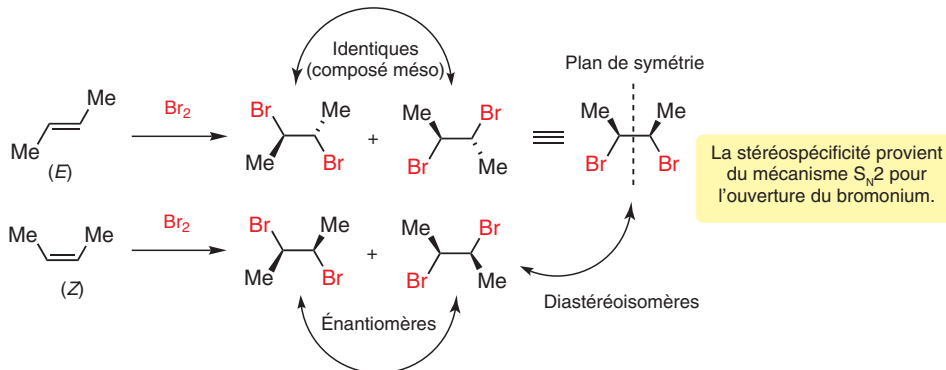
# Les alcènes : dihalogénations

## ► Le mécanisme de la dibromation, la dihalogénéation plus couramment utilisée

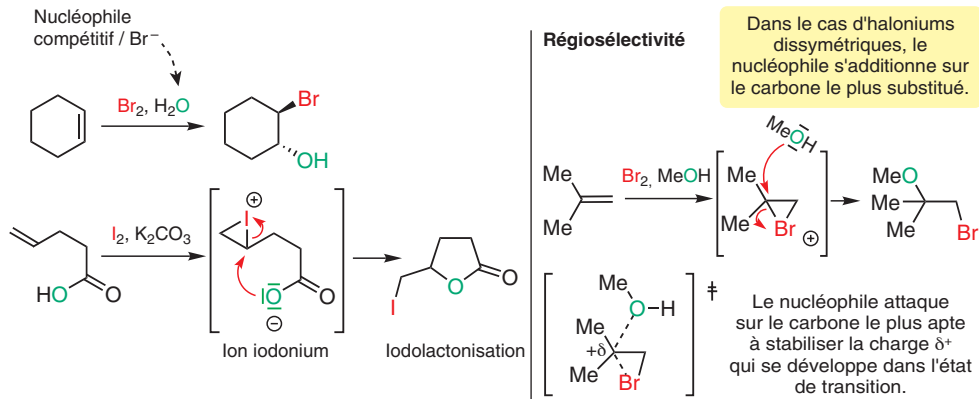
L'approche des électrons  $\pi$  de l'alcène sur le dibrome polarise les électrons de la liaison  $\sigma$  Br-Br et permet sa rupture.



## ► Cette réaction est stéréospécifique



## ► D'autres nucléophiles que $X^-$ peuvent s'ajouter sur l'ion halonium

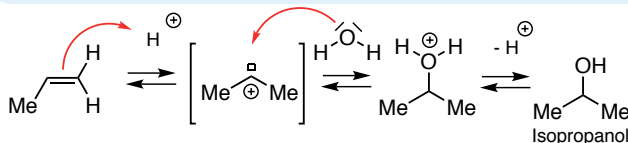


# Les alcènes : additions de H–OH (hydratation)

L'addition d'eau sur un alcène (réaction d'hydratation) est une réaction classique pour préparer des alcools. Elle peut se faire selon deux procédures différentes, qui vont aboutir à des alcools régioisomères.

## L'hydratation en milieu acide

L'hydratation en milieu acide procède par un mécanisme analogue à celui de l'addition des hydracides (H-X), et obéit à la règle de Markovnikov dans le cas d'alcènes dissymétriques (Fiche 51). La présence de H<sup>+</sup> permet de former le carbocation intermédiaire.



L'isopropanol sert d'additif dans les cuves de laveries pour les voitures, pour empêcher l'eau de geler.

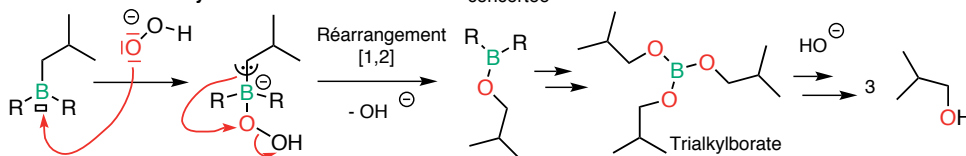


L'exemple ci-dessus détaille le mécanisme pour la synthèse de l'isopropanol à partir du propène, qui est une réaction menée à l'échelle industrielle. Elle se fait dans des réacteurs à haute pression et haute température (par exemple 250 °C et 250 atm. avec, comme catalyseur acide, l'acide phosphorique sur silice). L'isopropanol est surtout utilisé pour préparer de l'acétone par oxydation, comme solvant pour le nettoyage, et comme antigel.

## L'hydroboration suivie d'oxydation : une addition de H-OH anti-Markovnikov

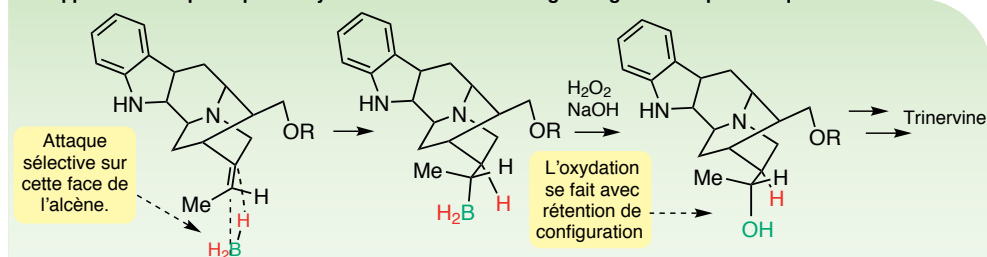
R<sub>2</sub>BH (R=H ou alkyle) est un **organoborane**. C'est un **acide de Lewis** qui possède une lacune électronique sur l'atome de bore.

**Mécanisme de l'oxydation du borane**



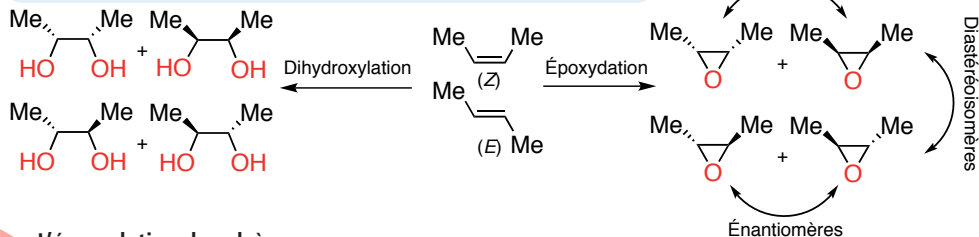
Le bore se lie au carbone le moins substitué

**Application : Étape clé pour la synthèse d'un alcaloïde d'origine végétale antispasmodique : la Trinitrine**



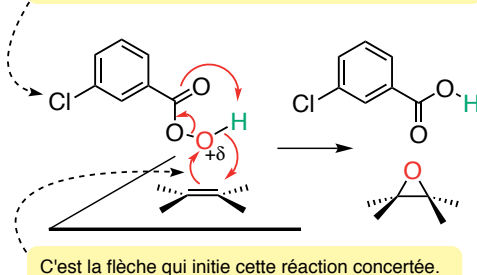
# Les alcènes : oxydations douces

L'oxydation douce des alcènes se fait sans rupture de la liaison C-C. On obtient soit des diols 1,2, soit des époxydes selon le réactif utilisé. Ces réactions sont très utiles en synthèse. Elles sont stéréospécifiques, les liaisons C-O formées sont *syn*.



## ► L'époxydation des alcènes

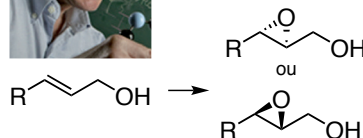
Le chlore, dans le *m*-CPBA, peracide le plus utilisé, augmente la charge  $+δ$  sur l'oxygène (effet -I).



Plus l'alcène est riche en électrons (nucléophile), plus il réagira vite avec le peracide électrophile. Le degré de substitution augmente donc la vitesse.



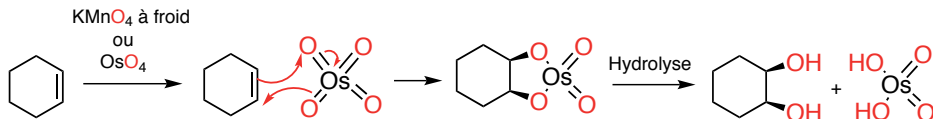
K. B. Sharpless a partagé en 2001 le prix Nobel de chimie, pour la mise au point d'une réaction d'époxydation catalytique énantiosélective d'alcools allyliques.



On peut choisir la configuration absolue de l'époxyde selon celle du catalyseur.

Les époxydes sont des intermédiaires de synthèse très utiles, car ils peuvent s'ouvrir sous l'action de différents nucléophiles, à cause de la tension du cycle à trois chaînons. Le réactif utilisé est un peracide électrophile.

## ► La dihydroxylation des alcènes



Le tétraoxyde d'osmium  $\text{OsO}_4$  est très efficace dans cette réaction. Étant cher et très toxique, il est utilisé le plus souvent en quantité catalytique en présence d'un co-oxydant capable de ré-oxyder l'acide osmique  $\text{OsO}_4\text{H}_2$  formé.



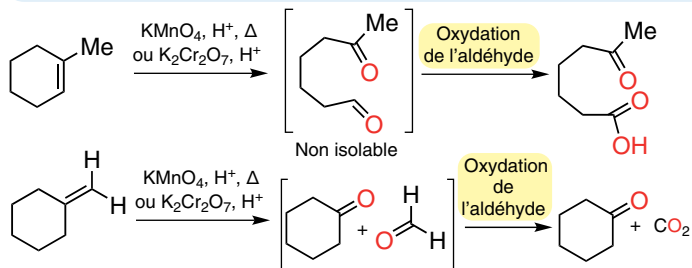
Cristaux de  $\text{OsO}_4$  conditionnés en ampoule scellée. Ces cristaux sont volatils et à manipuler avec précaution.

# Les alcènes : oxydations dures

L'oxydation dure des alcènes se fait avec rupture de la liaison C=C. Les atomes de carbone de l'alcène se retrouvent plus ou moins oxydés (aldéhyde, cétone, acide carboxylique ou  $\text{CO}_2$ ), selon le réactif utilisé et le nombre de d'hydrogènes auxquels ils sont liés.

## Les oxydes minéraux $\text{KMnO}_4$ ou $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$

Le permanganate de potassium,  $\text{KMnO}_4$ , et le dichromate de potassium,  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ , sont des oxydants minéraux classiques mais difficiles à « contrôler » dans les réactions d'oxydation de molécules organiques. Ils conduisent à une oxydation totale du carbone de l'alcène avec rupture de liaison.

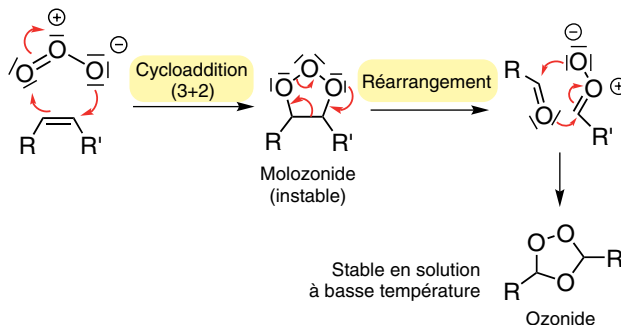


$\text{KMnO}_4$  est un puissant oxydant, utilisé notamment pour le traitement de l'eau des piscines

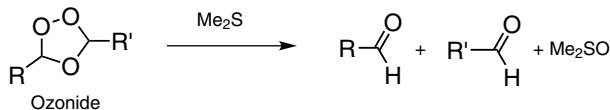
## L'ozonolyse des alcènes

L'ozonolyse des alcènes est une opération très utile et courante en synthèse.

On la conduit à basse température ( $-50\text{ }^\circ\text{C}$ ) en faisant passer un courant d'oxygène chargé d'ozone  $\text{O}_3$  dans une solution de l'alcène. Lorsque la réaction est terminée, la solution devient bleue (solution d'excès d'ozone dans le solvant).



L'ozonide est ensuite réduit avec un réducteur comme  $\text{Me}_2\text{S}$  ou  $\text{Ph}_3\text{P}$  par exemple, pour conduire au dérivé carbonyle correspondant (aldéhyde ou cétone). L'ozonide se dégrade dans l'eau (coupeure oxydante) et conduit à un acide ou une cétone.



En papeterie, l'ozone est employé comme agent de blanchiment alternatif au chlore.

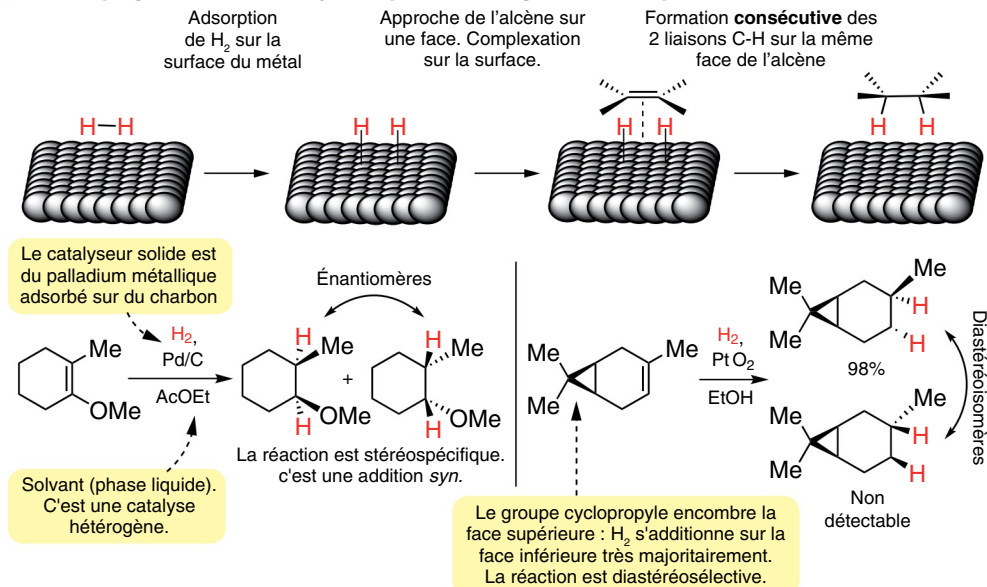


L'ozone absorbe les rayons UV énergétiques dans la haute atmosphère et forme un « bouclier » protecteur. Une ozonolyse, c'est un peu de ciel bleu dans le ballon du chimiste.

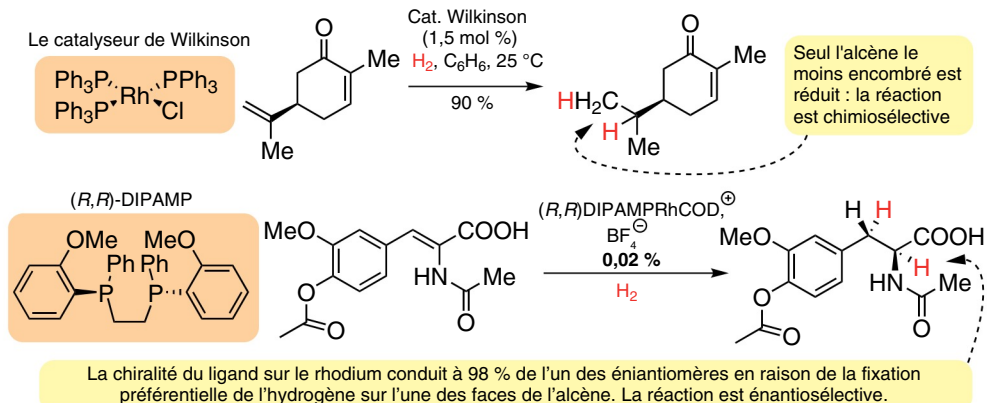
## Les alcènes : hydrogénation

L'hydrogénation des alcènes, c'est-à-dire l'addition de  $H_2$  sur l'insaturation, est une réaction très importante. On la réalise aussi bien à l'échelle du laboratoire qu'en milieu industriel (hydrogénation des lipides insaturés pour augmenter leur stabilité vis-à-vis de l'oxydation). Elle nécessite toujours l'utilisation d'un catalyseur, en phase hétérogène ou homogène.

► Principe général de la catalyse en phase hétérogène : stéréospécificité et stéréosélectivité

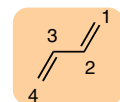


► La catalyse homogène peut permettre de réaliser des réactions d'hydrogénation très sélectives

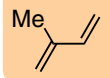


Les diènes sont des molécules qui comportent deux fonctions alcènes. Les polyènes en contiennent plusieurs. Si ces fonctions peuvent se conjuguer, la conjugaison va amener des propriétés particulières. Dans le cas contraire, les doubles liaisons se comportent de façon indépendante.

### Les diènes 1,3



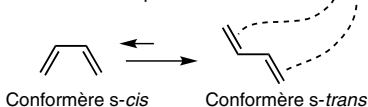
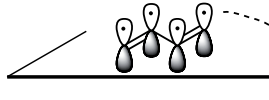
1,3-butadiène



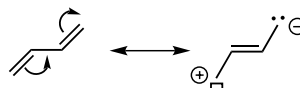
Isoprène : unité de base dans la biosynthèse des terpènes.

2 alcènes en *trans* / liaison centrale : conformère *s-trans*

Conformations préférentielles :

Conformère *s-cis*Conformère *s-trans*

La conjugaison n'est possible que si les orbitales se recouvrent. Les alcènes conjugués sont dans le même plan.

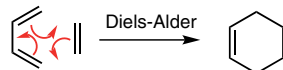


La conjugaison stabilise la molécule.

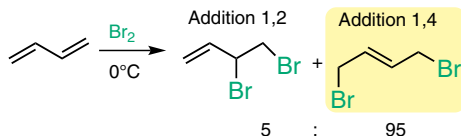
Si la conjugaison est étendue (polyènes) la molécule absorbe dans le visible et apparaît colorée (transition  $\pi \rightarrow \pi^*$ ).

### Réactions caractéristiques

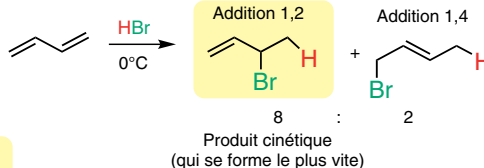
Cycloaddition [4+2] : seul le conformère *s-cis* peut réagir.



Dibromation

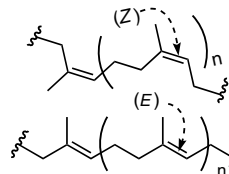


Addition électrophile d'hydracides



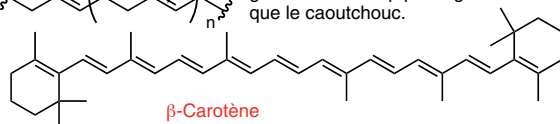
Ces proportions peuvent être changées si l'on chauffe. On obtient alors majoritairement le produit d'addition 1,4 le plus stable thermodynamiquement car la réaction devient réversible.

### Quelques polyènes naturels



**Caoutchouc naturel** (latex de l'Hévéa) : production 10 millions de tonnes/an

**Gutta-Percha** : gomme beaucoup plus rigide que le caoutchouc.



β-Carotène



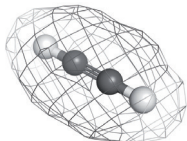
Il n'y a pas que la carotte qui se colore grâce au β-carotène !

Pigment coloré présent dans certains végétaux (dont la carotte). Le β-carotène absorbe dans le bleu le surplus d'énergie lumineuse lors de la photosynthèse et apparaît rouge-orangé.

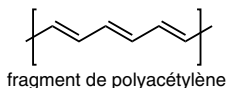
# Les alcynes

Les alcynes sont des hydrocarbures insaturés comportant une ou plusieurs triples liaisons carbone-carbone. Leur formule brute répond à la formule  $C_nH_{2n-2}$ ,  $n$  étant un nombre entier, pour les alcynes acycliques. Les alcynes terminaux ( $R-C\equiv C-H$ ) sont appelés également alcynes vrais.

## ► Généralités

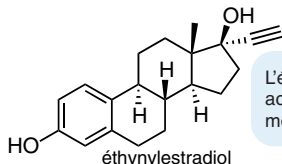


L'éthyne ou acétylène ( $C_2H_2$ ) est le plus simple des alcynes. C'est un gaz utilisé dans les lampes à acétylène des spéléologues ou dans les chalumeaux par exemple. C'est également le précurseur du polyacétylène, un des premiers polymères conducteurs étudiés.



Les alcynes sont des composés qui polymérisent facilement. Ils sont largement utilisés dans l'industrie comme monomères de textiles synthétiques, élastiques ou plastiques.

Le polyacétylène est un film argenté non conducteur. L'oxydation de ce matériau avec de l'iode conduit à une augmentation de l'ordre de 108 de sa conductivité, qui approche alors celle de l'argent. Le prix Nobel de chimie en 2000 fut décerné à A. J. Heeger, A. MacDiarmid et H. Shirakawa pour la découverte de ces polymères organiques conducteurs.

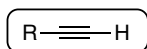


L'éthynylestradiol, qui contient une triple liaison, est le principe actif de contraceptifs oraux. C'est l'œstrogène le plus utilisé au monde.



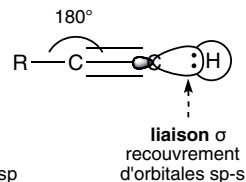
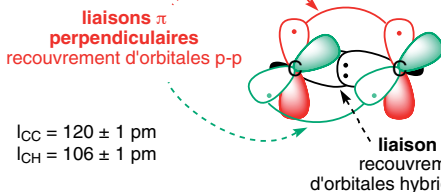
## ► Géométrie

Les alcynes sont linéaires autour de la triple liaison  $C\equiv C$  (hybridation  $sp$  des atomes de carbone digonaux). La liaison  $C\equiv C$  est constituée d'une liaison  $\sigma$  (recouvrement axial des orbitales hybrides  $sp$ ) et de deux liaisons  $\pi$  perpendiculaires (recouvrements latéraux d'orbitales  $p$ ).



$$l_{CC} = 120 \pm 1 \text{ pm}$$

$$l_{CH} = 106 \pm 1 \text{ pm}$$

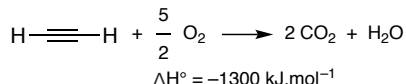


## La réactivité des alcynes

## ► La combustion

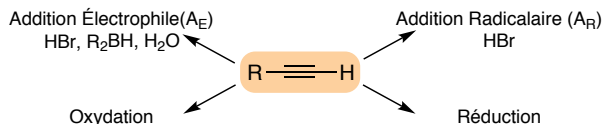
La répulsion existant entre les électrons contenus dans le faible volume de la triple liaison C≡C rend la liaison forte et énergétique ( $E_{\text{diss}} = 958 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ).

La **combustion des alcynes libère une grande quantité d'énergie**, qui permet d'atteindre des températures élevées, mises à profit dans les chalumeaux oxyacétyléniques.



## ► La réactivité des liaisons π

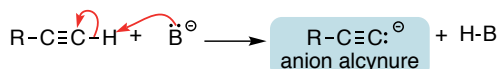
Les liaisons π sont à l'origine de la réactivité des alcynes dans des réactions d'additions et d'oxydoréduction.



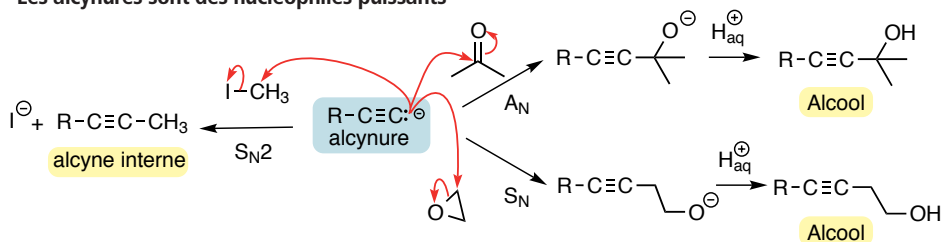
## ► La réactivité des alcynes terminaux

Les alcynes terminaux, appelés alcynes vrais, possèdent un proton acide ( $pK_a \approx 25$ ). Ils peuvent être **déprotonés en utilisant une base très forte  $B^-$** , telle qu'un amidure métallique ( $\text{R}_2\text{N}^-\text{M}^+$ ) ou un réactif organométallique (RLi ou  $\text{RMgX}$ ).

Ces anions alcyures sont des **bases très fortes** préparées généralement dans le diéthyléther ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) ou le tétrahydrofurane (THF) anhydres pour éviter leur reprotonation.



## ► Les alcynes sont des nucléophiles puissants



Noter qu'avec les dérivés halogénés secondaires et tertiaires plus encombrés, l'ion alcyure joue préférentiellement le rôle de base et l'élimination E2 devient prépondérante.

# Les alcynes : hydrohalogénations et halogénations

La présence de la triple liaison  $C\equiv C$  des alcynes, qui contient deux liaisons  $\pi$  perpendiculaires, en fait des composés riches en électrons qui réagissent facilement avec des électrophiles halogénés tels que  $H-X$  ou  $X_2$  pour conduire à des composés halogénés. Les réactions d'additions mises en jeu sont similaires, en de nombreux points, à celles observées avec les alcènes.

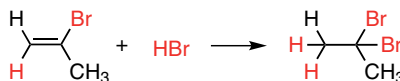
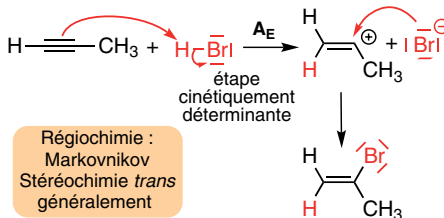
## ► L'addition électrophile de $HX$ sur la triple liaison $C\equiv C$

L'addition de  $HX$  ( $HCl$ ,  $HBr$  et  $HI$ ) sur les alcynes conduit à la formation d'**halogénoalcènes** et de **dihalogénoalcènes** géminés, c'est-à-dire portant les deux atomes d'halogène sur le même carbone.

La **première addition** se déroule en deux étapes, similaires à celles décrites pour les alcènes.

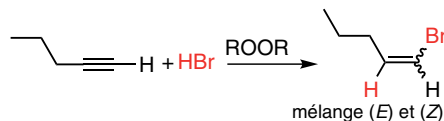
- 1- addition électrophile de  $H^+$ , étape cinétiquement déterminante
- 2- addition rapide de  $X^-$  sur le cation intermédiairement formé.

Il est difficile de limiter la réaction à une seule addition, et, souvent une seconde addition a lieu. Le composé dihalogénoalcane géminé est isolé. Le composé dihalogéné est obtenu de manière régiosélective, en accord avec la **règle de Markovnikov**.



## ► L'addition radicalaire de $HBr$ : une addition anti-Markovnikov

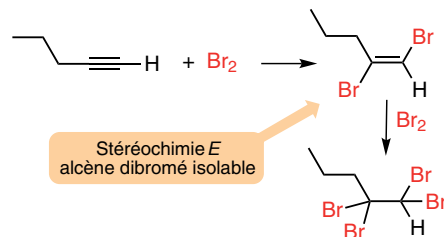
Comme dans le cas des alcènes, le bromure d'hydrogène  $HBr$  peut s'additionner aux liaisons triples selon un **mécanisme radicalaire** lorsque la réaction est réalisée en présence de lumière ou d'initiateurs de radicaux.



## ► L'addition électrophile de $X_2$ sur la triple liaison $C\equiv C$

L'addition électrophile de  $X_2$  ( $Cl_2$  ou  $Br_2$ ) sur un alcyne conduit à la formation d'un dihalogénoalcène puis d'un tétrahalogénoalcane.

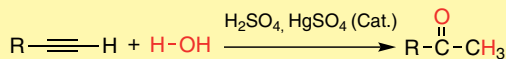
La **première addition** électrophile de  $X_2$  conduit à la formation d'un dihalogénoalcène. Contrairement à l'addition de  $HX$  sur la triple liaison  $C\equiv C$ , il est dans ce cas **possible d'isoler le dihalogénoalcène** intermédiaire, car la seconde addition est plus difficile à réaliser que la première.



# Les alcynes : hydratations et oxydations

## ► L'hydratation des alcynes : formation de dérivés carbonylés

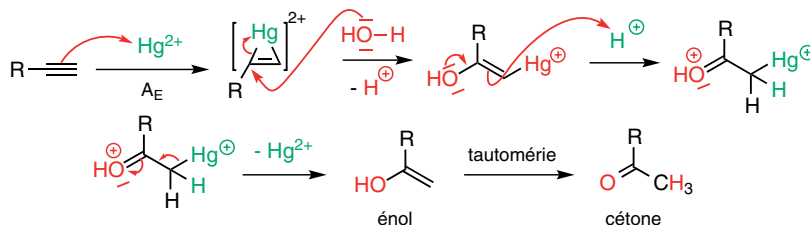
L'eau peut s'additionner aux alcynes en milieu acide. Cette réaction d'addition électrophile est généralement **catalysée par les ions mercuriques  $\text{Hg}^{2+}$** . L'eau s'additionne selon la régiochimie prévue par la  **règle de Markovnikov** pour conduire à un énol, dans lequel le groupe hydroxyle est lié à un atome de carbone impliqué dans une double liaison C=C. En solution, l'énol se réarrange spontanément en son isomère carbonylé, par tautomérie.



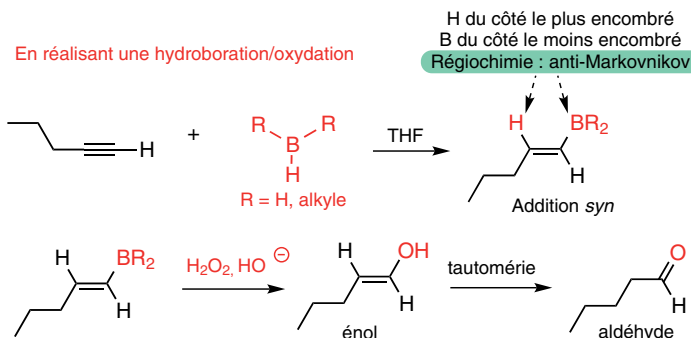
Régiochimie : Markovnikov

### L'hydratation des alcynes :

- **terminaux** ( $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ ) conduit aux **méthylcétones** ( $\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ )
- internes symétriques ( $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$ ) conduit aux cétones ( $\text{R}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{R}$ )
- internes dissymétriques ( $\text{R}^1-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^2$ ) conduisent à des mélanges de cétones

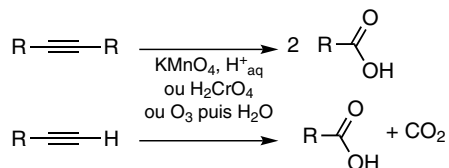


## ► Comment avoir la régiochimie anti-Markovnikov ?



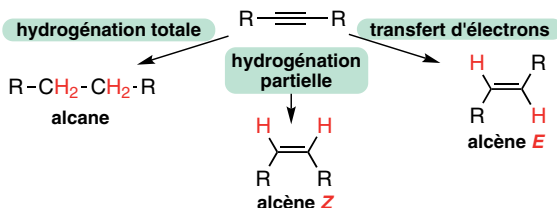
## ► L'oxydation des alcynes

La triple liaison  $\text{C}\equiv\text{C}$  est plus résistante à l'oxydation que la double liaison. En présence d'oxydants puissants tels que  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{O}_3$  ou  $\text{H}_2\text{CrO}_4$ , la liaison  $\text{C}\equiv\text{C}$  peut être coupée par oxydation non ménagée pour conduire à la formation d'acides carboxyliques et/ou de  $\text{CO}_2$ .



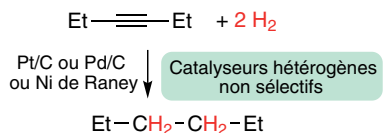
## Les alcynes : réductions

Les alcynes possèdent deux liaisons  $\pi$  qui peuvent être réduites en alcènes de configuration *Z* ou *E*, selon les conditions utilisées.

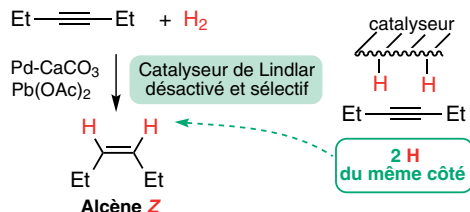
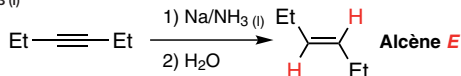


## ► L'hydrogénation totale des alcynes

Les alcynes peuvent être hydrogénés totalement en présence d'un excès de  $H_2$  et d'un catalyseur métallique hétérogène tel que du platine, du palladium sur charbon actif, ou du nickel de Raney.

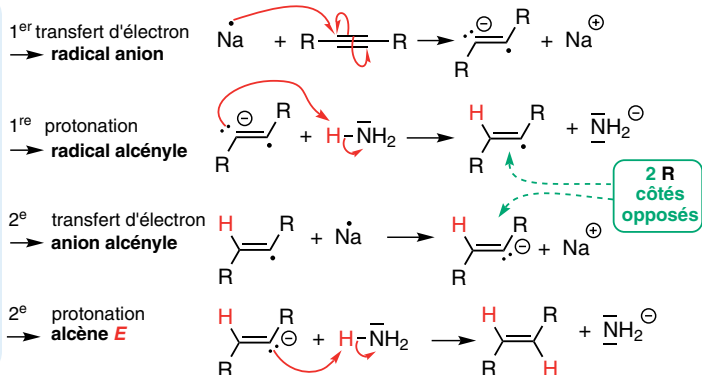
► L'hydrogénation partielle des alcynes : alcène *Z*

En présence d'un catalyseur désactivé tel que le **catalyseur de Lindlar**, l'hydrogénation partielle de l'alcyne est possible. Les deux atomes s'additionnent stéréosélectivement du même côté de l'alcyne (*syn*).

► Réduction par le sodium dans  $NH_3(l)$  : alcène *E*

Les alcènes de **configuration *E*** sont obtenus en réalisant une réduction par du sodium métallique  $Na(s)$  dans de l'ammoniac liquide  $NH_3(l)$ ; réaction similaire à la réduction de Birch des composés aromatiques.

Le mélange  $Na/NH_3(l)$  joue le rôle de donneur d'électrons et un double transfert d'électrons suivi de deux protonations permet la réduction.



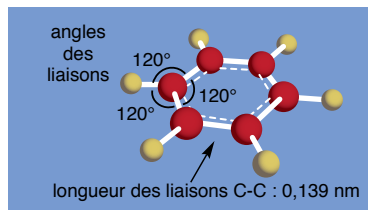
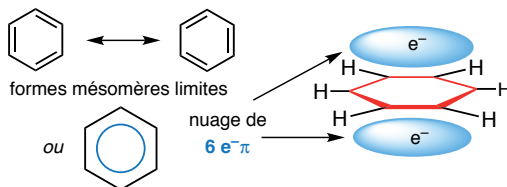


**7**

**Les aromatiques**

### ► La structure du benzène

Le benzène de formule brute  $C_6H_6$  est le composé parent de la famille des arènes. On le représente par une alternance de simples et de doubles liaisons (conjugaison) mais les trois paires d'électrons  $\pi$  forment en fait un nuage de six électrons délocalisés de part et d'autre du plan du cycle, symbolisé par un cercle dans l'hexagone.

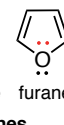
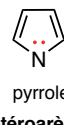
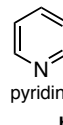
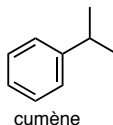
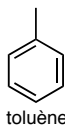


### ► La règle de Hückel et l'aromaticité

Le benzène est plus stable de  $153 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  par rapport au calcul théorique. Cette stabilité accrue, appelée énergie de résonance, que l'on retrouve dans tous les dérivés du benzène, aussi appelés arènes ou composés aromatiques, correspond à la notion ou propriété d'**aromaticité**.

La règle de **Hückel** de l'aromaticité :

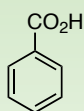
- composé monocyclique
- $[4n+2] e^- \pi$  conjugués ( $n$  entier)
- cycle parfaitement plan



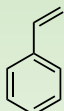
**hétéroarènes**

un doublet non liant (en rouge) participe à l'aromaticité

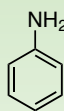
### Nomenclature et aromatiques usuels



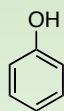
acide benzoïque



styrène (éthényl benzène)



aniline (amino benzène)

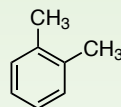
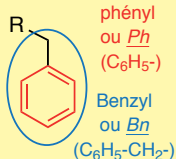
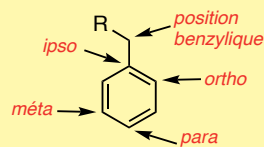


phénol (hydroxy benzène)



Les **polyphénols**, ou polymères de phénol, sont des produits contenant des cycles benzéniques portant un ou plusieurs hydroxyles. Dû à leur pouvoir antioxydant élevé, ils ont des effets bénéfiques sur la santé. On rencontre ces composés dans le raisin, le thé vert, le chocolat, ou encore le vin rouge.

nomenclature spécifique des arènes ou *Ar* substitués



ortho-xylène (1,2-diméthyl benzène)



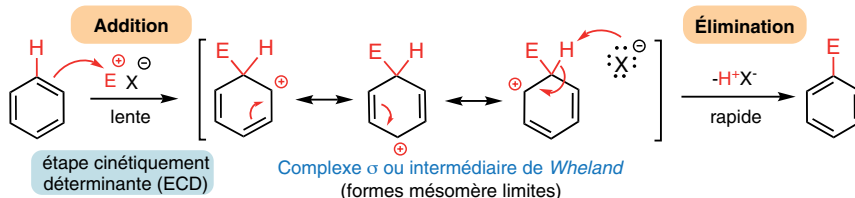
# La substitution électrophile aromatique ( $S_EAr$ ) du benzène

FCHE  
87

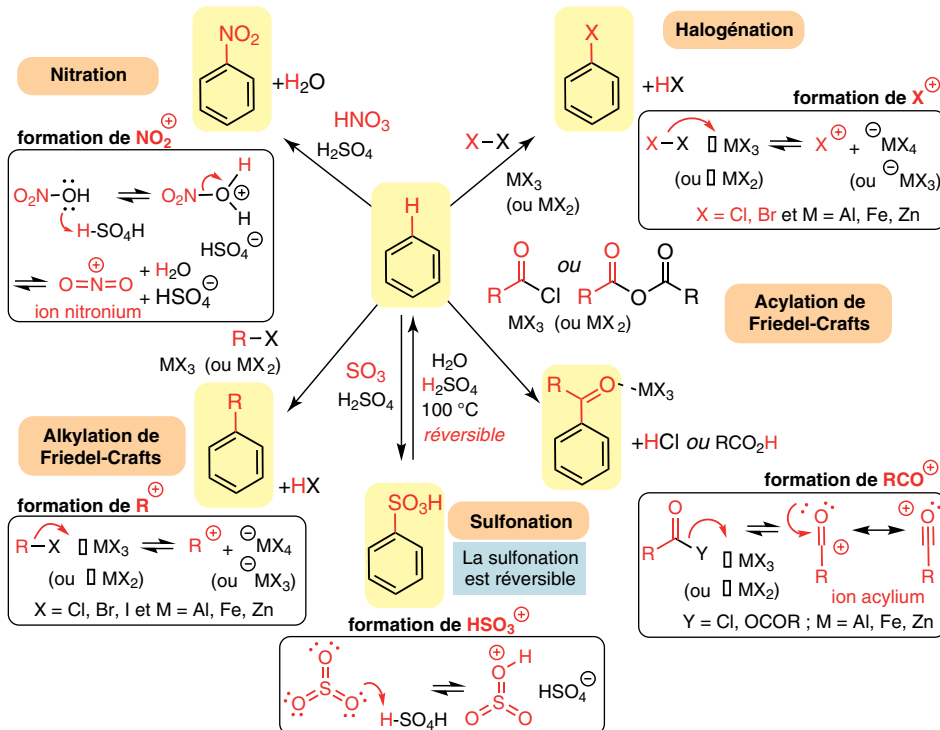
La substitution électrophile aromatique ou  $S_EAr$  permet de fonctionnaliser le benzène et ses dérivés, composés extraits le plus souvent du pétrole en grandes quantités, pour synthétiser des produits à forte valeur ajoutée comme ceux de l'industrie pharmaceutique, cosmétique ou agrochimique.

## Le mécanisme et le bilan chimique de la $S_EAr$

La  $S_EAr$  est une réaction d'échange d'un proton  $H^+$  d'un arène par un électrophile  $E^+$ , qui se décompose en deux étapes élémentaires, l'addition de  $E^+$  puis l'élimination de  $H^+$ .



## Les différentes réactions de type $S_EAr$ sur le benzène

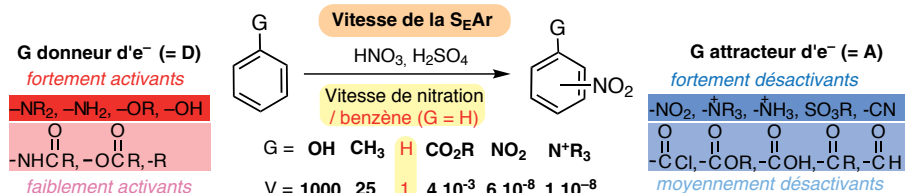


# Les effets des substituants sur la $S_EAr$

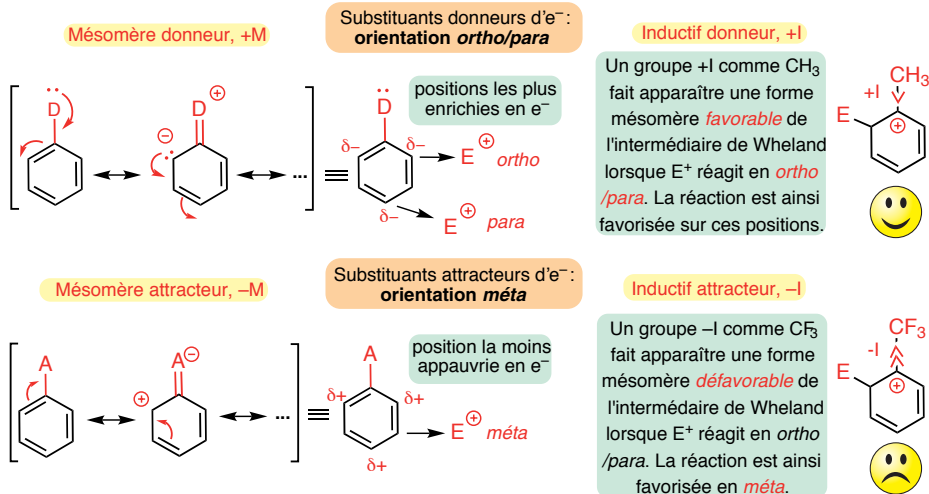
En modifiant la densité électronique du noyau aromatique d'un arène par effet électronique, les substituants modifient la vitesse de la  $S_EAr$  et orientent sa régiochimie.

## ▶ Les substituants d'un arène activent ou désactivent la $S_EAr$

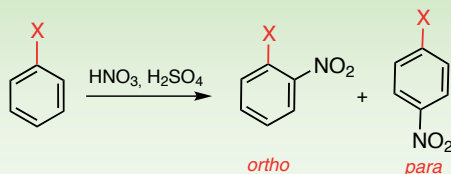
La réactivité d'un aromatique vis-à-vis de la  $S_EAr$  dépend directement de sa densité électronique. Un substituant donneur d'électrons (+M, +I) enrichit le noyau aromatique donc accélère la réaction, alors qu'avec un substituant attracteur (-M, -I) on observera un ralentissement de la  $S_EAr$ .



## ▶ Les effets orienteurs des substituants : la régiochimie de la $S_EAr$



## Les halogènes désactivent la $S_EAr$ mais orientent en ortho/para !



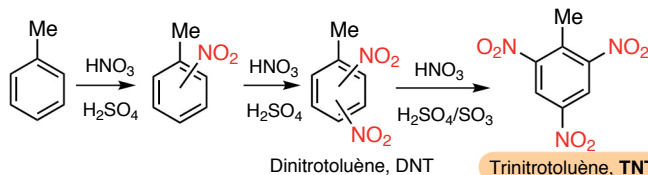
| X : | H    | v = 1 | ortho | para | meta |
|-----|------|-------|-------|------|------|
| F   | 0,2  | 13    | 86    | < 2  |      |
| Cl  | 0,03 | 35    | 64    | < 2  |      |
| Br  | 0,06 | 43    | 56    | < 2  |      |
| I   | 0,1  | 45    | 54    | < 2  |      |

Vitesse de nitration / benzène (X : H)

# Les $S_EAr$ sur un benzène déjà substitué

## Les polysubstitutions électrophiles aromatiques

La plupart des  $S_EAr$  permettent d'introduire un groupe attracteur désactivant ( $-NO_2$ ,  $-SO_3H$ ,  $-COR$ ,  $-X$ ). La réaction s'arrête souvent à la mono-substitution car il devient difficile d'effectuer une deuxième  $S_EAr$  sur le noyau aromatique ainsi appauvri en électrons. À l'inverse, l'alkylation de Friedel-Crafts conduit à des produits plus réactifs pour la  $S_EAr$  que l'aromatique de départ, induisant d'autres  $S_EAr$  ainsi facilitées. Il en résulte souvent des mélanges de produits de polysubstitution.

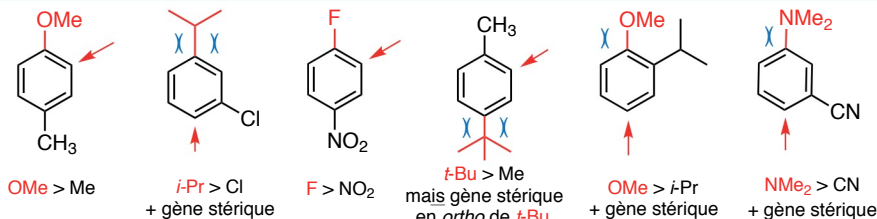


**Synthèse du TNT (3 étapes).** La  $S_EAr$  est plus difficile à chaque introduction d'un groupe  $NO_2$  ( $-M$  donc désactivant). De plus, le DNT et le TNT étant de puissants explosifs, les réactions doivent être effectuées avec précautions.

## Addition ou compétition des effets électroniques des substituants

Lorsqu'un arène porte plusieurs substituants, les effets électroniques de chacun s'exercent de façon additive ou compétitive conduisant à enrichir donc à activer ou à appauvrir donc à désactiver le noyau aromatique. Les règles de priorité suivantes permettent de prévoir la régiochimie de la  $S_EAr$  :

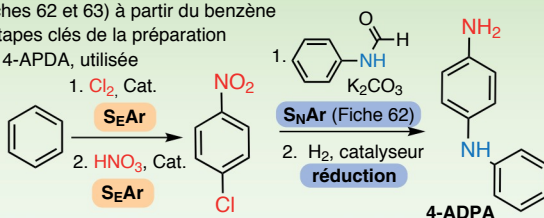
- Priorité 1 : un effet donneur l'emporte sur un effet attracteur ( $+ > -$ )
- Priorité 2 : à signe égal, un effet M l'emporte sur un effet I ( $+M > +I$  et  $-M > -I$ )



À partir des règles de priorité, on peut prédire la position de la  $S_EAr$  (flèche). Le substituant prioritaire (orienteur) est en rouge. Un groupe volumineux qui oriente en *ortho/para* conduira majoritairement à la  $S_EAr$  en *para* à cause de l'encombrement stérique  $X$  de la position *ortho*.

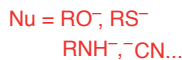
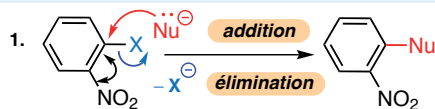
## De la $S_EAr$ du benzène à la synthèse de pneumatiques performants !

$S_EAr$  et  $S_NAr$  (Fiches 62 et 63) à partir du benzène constituent les étapes clés de la préparation industrielle de la 4-APDA, utilisée pour la synthèse d'antidégénérateurs de pneus.

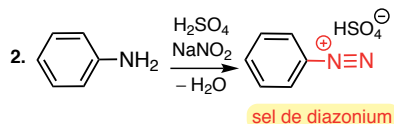


### ► La substitution nucléophile aromatique $S_NAr$

Cette réaction peut être effectuée selon deux mécanismes principaux brièvement décrits ici (Fiches 62 et 63) :



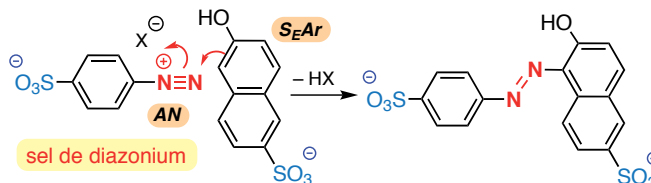
Deux conditions essentielles pour effectuer cette réaction :  
- X = F ou Cl,  
- Groupe -M en *ortho/para*.



| Réactif                        | R      |
|--------------------------------|--------|
| CuBr, CuCl                     | Br, Cl |
| CuCN                           | CN     |
| H <sub>3</sub> PO <sub>2</sub> | H      |
| KI                             | I      |
| H <sub>2</sub> O               | OH     |

↔ Réaction de Sandmeyer

### ► Le couplage diazoïque, une réaction clé pour la synthèse des colorants

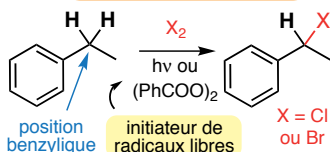


Les groupes  $SO_3^-$  permettent de solubiliser dans l'eau ce colorant alimentaire jaune, le **E110**.

### ► Oxydations et réductions des aromatiques

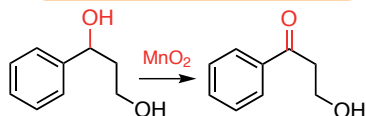
La position benzylique d'un alkyle branché sur un aromatique possède une réactivité singulière et peut être facilement oxydée. Trois méthodes d'oxydation sur cette position sont présentées ci-dessous.

#### Halogénéation radicalaire

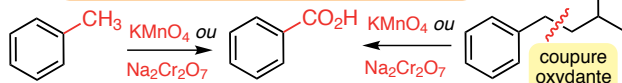


Halogénéation radicalaire benzylique possible aussi sur une liaison C-H allylique.  
 $MnO_2$  : oxydant des alcools benzyliques et allyliques.

#### Oxydation des alcools benzyliques

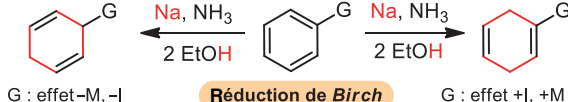
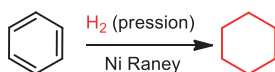


#### Oxydation des positions alkyles benzyliques



Réaction d'oxydation puissante conduisant à la coupure oxydante après la position benzylique des groupes alkyles contenant au moins 2 atomes de carbone.

La réduction d'un noyau aromatique est difficile car il faut rompre l'aromaticité donc apporter beaucoup d'énergie. Les deux méthodes ci-dessous permettent de contourner cette difficulté.

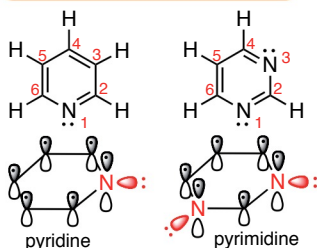


Les hétérocycles aromatiques ou hétéroaromatiques sont des composés cycliques de structures variées présents dans des produits naturels, et utilisés dans l'industrie pharmaceutique, agrochimique, des colorants et plus récemment de l'électronique et des conducteurs organiques.

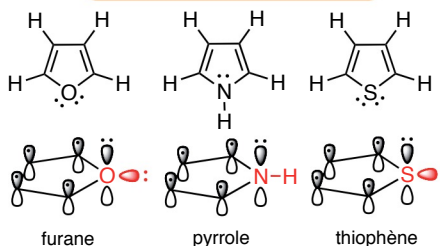
### La structure de quelques composés hétéroaromatiques

Un hétéroaromatique est un cycle aromatique contenant au moins un hétéroatome hybridé  $sp^2$  (N, O, S) à la place d'un atome de carbone. Pour les hétérocycles à 6 atomes, la paire libre d'électrons des atomes d'azote ne participe pas à l'aromaticité du composé. Pour les hétérocycles à 5 atomes, la paire libre (ou l'une des paires) participe à l'aromaticité.

#### Hétéroaromatiques à 6 atomes



#### Hétéroaromatiques à 5 atomes



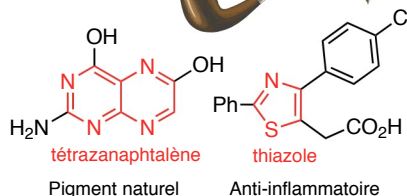
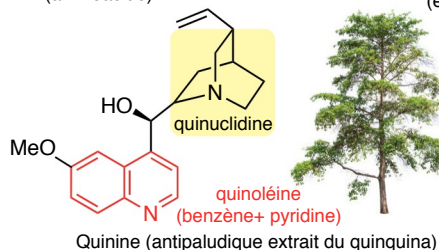
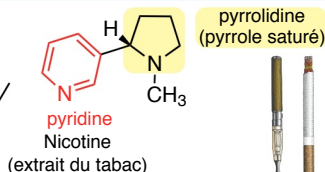
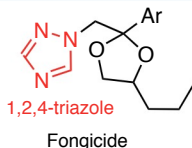
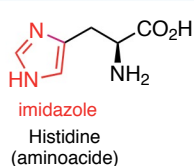
Orbitales p (en noir), orbitales  $sp^2$  (en couleur)

Aromaticité =  $6 e^- \pi$  (les points noirs sont les électrons participant à l'aromaticité)

La numérotation débute à partir de l'hétéroatome, le plus lourd s'il y en a plusieurs

### Quelques exemples de molécules contenant des hétéroaromatiques

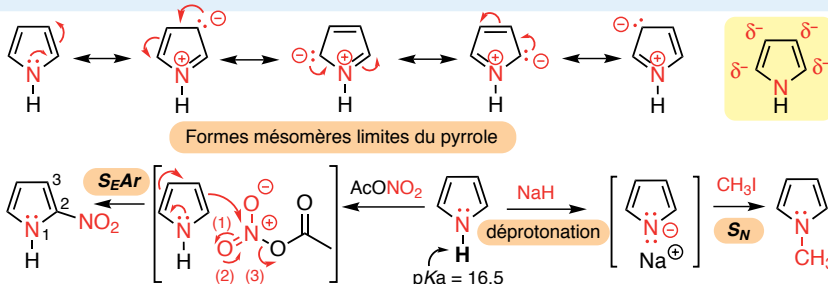
Les hétérocycles aromatiques sont présents dans la structure de nombreux composés possédant une activité biologique. Cela va de molécules naturelles simples comme certains acides aminés ou des insecticides/fongicides/médicaments synthétiques, à des molécules complexes (naturelles ou non) avec des fusions de cycles aromatiques et hétéroaromatiques. On trouve également dans la structure de ces produits de nombreux hétérocycles saturés (non aromatiques).



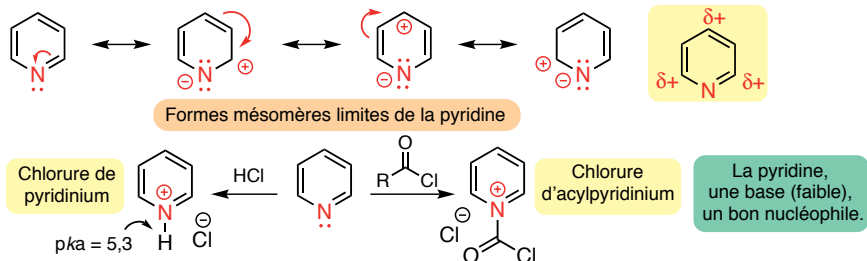
# Les hétéroaromatiques

## ► La réactivité du pyrrole et de la pyridine

Les hétéroaromatiques à 5 atomes sont riches en électrons et dits  $\pi$ -excédentaires. Le pyrrole, dont le doublet libre délocalisé de l'atome d'azote fait apparaître des charges partielles négatives, peut être déprotoné facilement mais aussi effectuer des réactions de  $S_EAr$  très facilement. Ce doublet étant délocalisé ne peut être protonné, le pyrrole n'est donc pas une base.

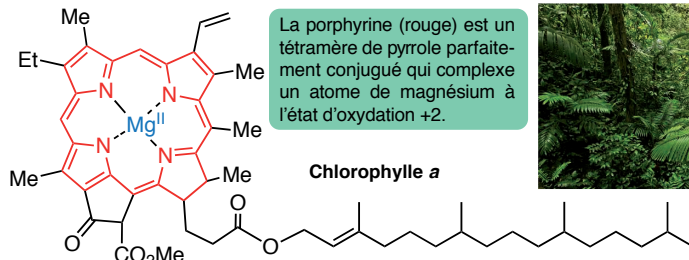


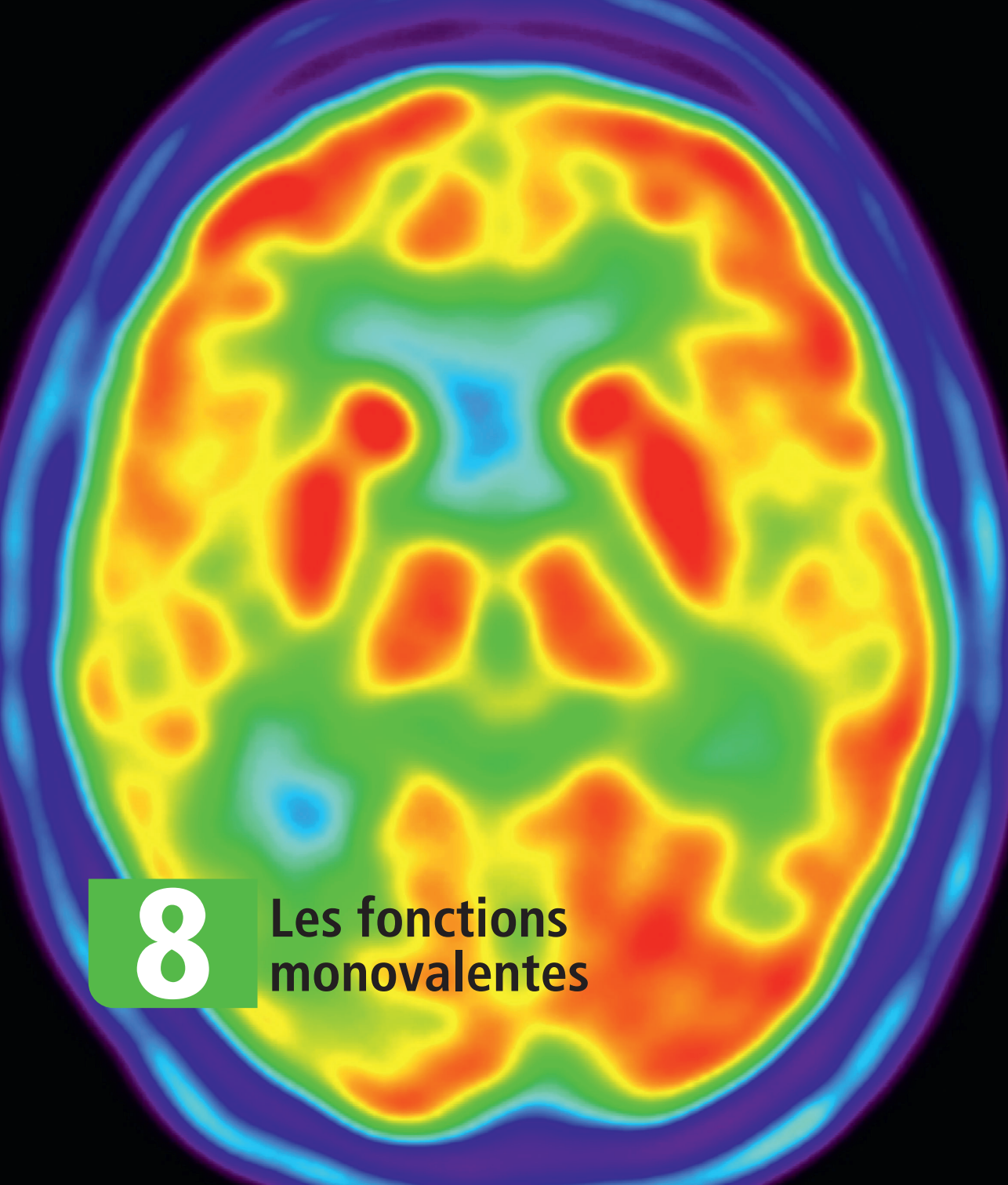
Les hétéroaromatiques à 6 atomes sont pauvres en électrons et dits  $\pi$ -déficients. Ils sont peu propices pour effectuer des  $S_EAr$  (charges partielles positives). Le doublet libre de l'azote de la pyridine n'est pas conjugué avec le reste des électrons  $\pi$  du cycle et confère à la pyridine son caractère nucléophile et basique (faible).



## ► La chlorophylle, un pigment vert essentiel pour la photosynthèse

La chlorophylle, molécule qui confère la couleur verte aux plantes, permet d'absorber l'énergie solaire, particulièrement le bleu et le rouge du spectre de la lumière visible. C'est la première étape de la photosynthèse. Ce complexe organométallique contient une structure cyclique composée de 4 pyrroles appelée porphyrine, structure que l'on retrouve dans l'hémoglobine ou la vitamine B12.





8

## Les fonctions monovalentes

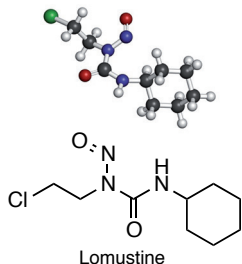


Un **halogénoalcane** est le dérivé d'un hydrocarbure saturé pour lequel une liaison C-H au moins est remplacée par une liaison C-X, X étant un atome d'halogène (F, Cl, Br, I).

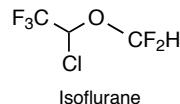
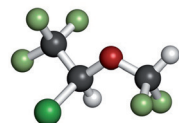


### Exemples d'halogénoalcanes

Les **perfluorocarbures** (PFC) sont des alcanes gazeux dans lesquels tous les atomes d'hydrogène ont été substitués par des atomes de fluor. Ces gaz ont longtemps été utilisés dans les climatiseurs et dans certaines unités de réfrigération. En raison de leur efficacité à réchauffer la planète, l'utilisation de ces « gaz à effet de serre » participant au dérèglement climatique est maintenant proscrire. Une diminution significative de leur émission a été observée depuis les années 1990.

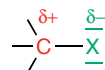


L'introduction d'un ou plusieurs atomes d'halogène dans des molécules de synthèse peut conférer des propriétés intéressantes : la lomustine, agent alkylant de l'ADN et de l'ARN, est utilisée dans le traitement de certains cancers. L'isoflurane est utilisé en anesthésie générale par inhalation.



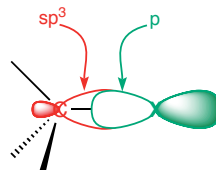
### Une liaison polarisée

Du fait de l'électronégativité de l'halogène, la liaison C-X est fortement polarisée. Plus X est électronégatif, plus C-X est polarisée : F > Cl > Br > I.



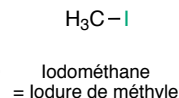
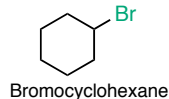
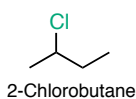
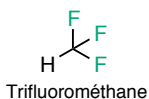
### Nature de la liaison $\sigma$ C-X

Lorsqu'on descend du fluor à l'iode dans le tableau périodique :  
 – l'énergie de la liaison C-X diminue (C-F : 460 kJ.mol<sup>-1</sup>, C-I : 238 kJ.mol<sup>-1</sup>) ;  
 – la longueur de la liaison C-X augmente (C-F : 139 pm, C-I : 214 pm).



### Nomenclature

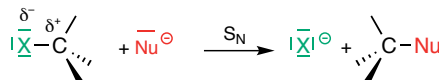
La nomenclature IUPAC considère que l'atome d'halogène des halogénoalcanes est un substituant du squelette carboné, mais le terme d'halogénure d'alkyle reste fréquemment utilisé dans le langage courant du chimiste.



# La réactivité des halogénoalcanes

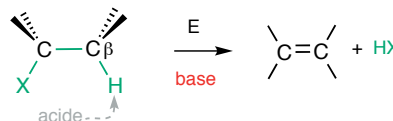
## Les substitutions nucléophiles (S<sub>N</sub>)

Du fait de la polarisation de la liaison C-X, le carbone tétraédral portant l'atome d'halogène est déficitaire en électrons (δ<sup>+</sup>). Les halogénoalcanes peuvent ainsi réagir avec des nucléophiles dans des réactions de substitutions nucléophiles (S<sub>N</sub>).

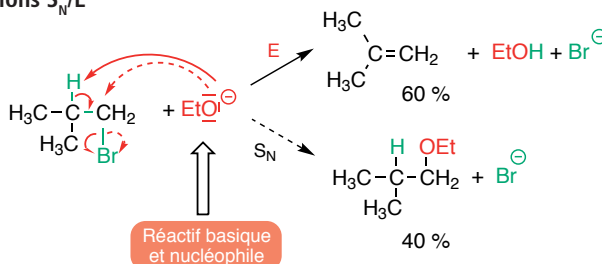


## Les éliminations (E)

De même, l'effet inductif attracteur de X rend acide l'atome d'hydrogène situé sur le carbone voisin du carbone halogéné (C<sub>β</sub>). Les halogénoalcanes peuvent réagir avec des bases dans des réactions d'éliminations (E).

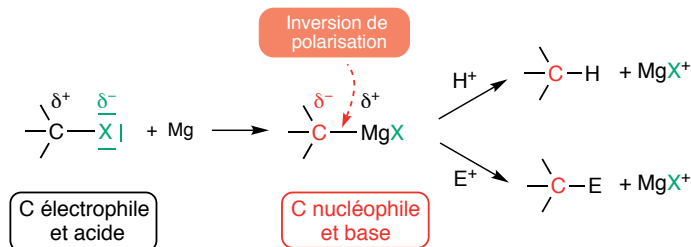


## Les compétitions S<sub>N</sub>/E



## Inversion de polarisation = réactivité inversée

Par réaction avec du magnésium, l'halogénoalcanes (X = Cl, Br, I) est transformé en organomagnésien mixte (réactif de Grignard). La polarisation de la liaison C-X est inversée. L'organomagnésien possède une réactivité complémentaire et réagit avec les électrophiles et les acides.

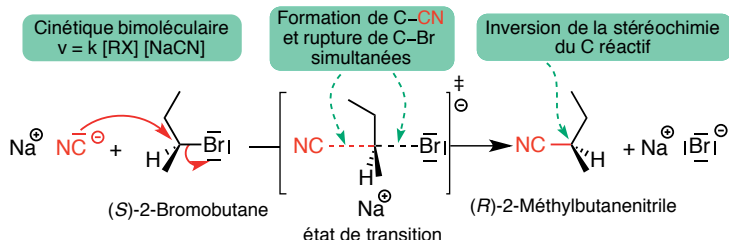


# Les substitutions nucléophiles des halogénoalcanes

Les halogénoalcanes peuvent réagir avec des nucléophiles dans des réactions de substitutions nucléophiles ( $S_N$ ). Le mécanisme de la réaction ( $S_N1$  vs  $S_N2$ ) dépend, en partie, de la structure de l'halogénoalcane.

## ► Les halogénoalcanes primaires et secondaires : $S_N2$

Le carbone réactif des halogénoalcanes **primaires** et **secondaires** est facilement accessible au nucléophile. Une  $S_N2$ , caractérisée par la rupture de la liaison C-X et la formation simultanée de la liaison C-Nu, a lieu :



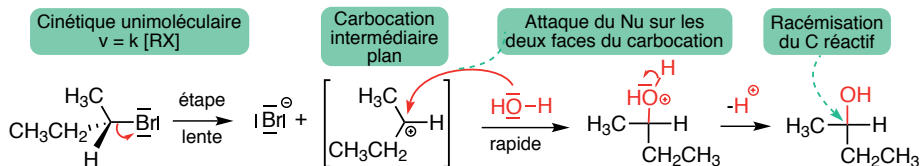
Ces réactions sont facilitées :

- si le carbone porteur de l'halogène est peu encombré ;
- si l'halogénure est un bon nucléofuge, c'est-à-dire un bon groupe partant ( $I > Br > Cl$ ) ;
- si le nucléophile est puissant et peu basique ;
- dans les solvants polaires aprotiques (acétone, acétonitrile, DMF, DMSO...).

## ► Les halogénoalcanes tertiaires : $S_N1$

Les halogénoalcanes tertiaires conduisent, par départ de l'halogénure, à des carbocations stabilisés. Une  $S_N1$ , caractérisée par la rupture de la liaison C-X dans une première étape et la formation de la liaison C-Nu dans une deuxième, a lieu.

Quelquefois, les halogénoalcanes secondaires réagissent également selon ce mécanisme.



Ces réactions sont facilitées :

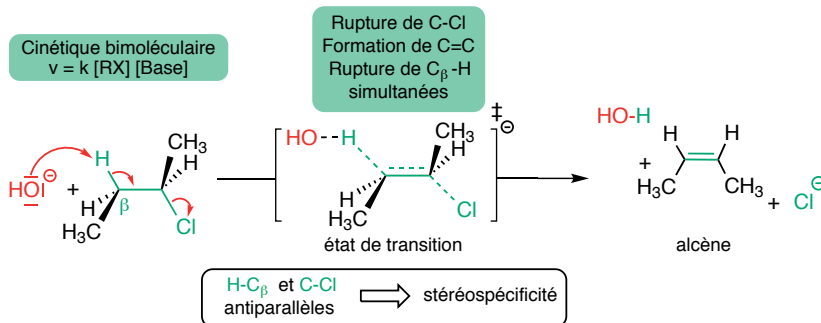
- si le carbocation intermédiaire est stabilisé (par effet inductif et/ou mésomère) ;
- si l'halogénure est un bon nucléofuge ( $I > Br > Cl$ ) ;
- si la rupture de C-X induit une décompression stérique importante ;
- dans les solvants protiques ( $H_2O$ , ROH, AcOH).

# Les réactions d'élimination des halogénoalcanes

Les halogénoalcanes peuvent réagir avec des bases selon des réactions d'élimination (E) pour former des alcènes. Deux mécanismes (E1 et E2) sont possibles.

## ► L'élimination E2

Les halogénoalcanes réagissent, en présence de base, selon des réactions d'élimination E2. **La rupture de la liaison C-X, la rupture de la liaison C<sub>β</sub>-H et la formation de la double liaison C=C sont simultanées.**

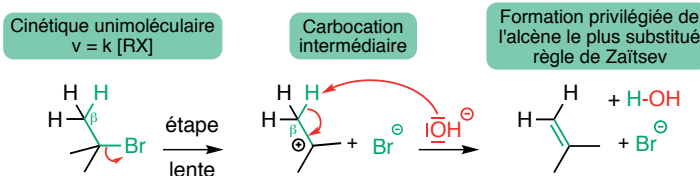


Ces réactions sont facilitées :

- si une base forte est utilisée ;
- si la base est stériquement encombrée ;
- si l'halogénure est un bon nucléofuge (I > Br > Cl).

## ► L'élimination E1

Les halogénoalcanes tertiaires conduisent, par départ de l'halogénure, à des carbocations stabilisés. Ils réagissent dans des réactions d'élimination E1. **La rupture de la liaison C-X a lieu dans une première étape. La rupture de la liaison C<sub>β</sub>-H et la formation de la double liaison C=C ont lieu dans la deuxième étape.**

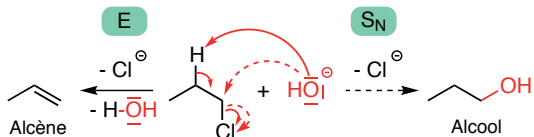


Ces réactions sont facilitées

- lorsque le carbocation intermédiaire est stabilisé (par effet inductif et/ou mésomère) ;
- lorsque l'halogénure est un bon nucléofuge (I > Br > Cl) ;
- dans les solvants protiques.

La compétition  $S_N/E$  sur les halogénoalcanes

De nombreux réactifs sont à la fois nucléophiles et basiques. L'ion hydroxyde  $\text{HO}^-$  en est un exemple classique. Une compétition entre les réactions de substitution nucléophile ( $S_N$ ) et d'élimination (E) existe lorsque ces composés réagissent avec les halogénoalcanes.



## ► Nature du réactif



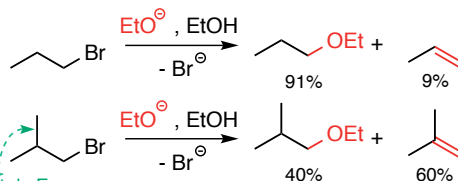
Nu puissants et faiblement basiques  $\longrightarrow S_N$



Nu fortement basiques  $\longrightarrow E2$

## ► Nature de l'halogénoalcane

La quantité de produit résultant de l'élimination augmente avec l'encombrement stérique autour du carbone portant l'halogène (ou avec l'encombrement de la base).



groupe méthyle défavorise  $S_N$  au profit de E

## ► En résumé

Comment déterminer la réaction d'un halogénoalcane en présence d'un nucléophile/base ?

Le nucléophile est-il basique ?

→ Les bases fortes favorisent E2  
( $\text{HO}^-$ ,  $\text{RO}^-$ ,  $\text{NH}_2^-$ ,  $\text{R}_2\text{N}^-$ )

Quelle est la force de la base ?

→ Les bases faibles favorisent la  $S_N$   
( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{ROH}$ ,  $\text{PR}_3$ ,  $\text{X}^-$ ,  $\text{N}_3^-$ ,  $\text{NC}^-$ ,  $\text{RCO}_2^-$ )

Si le nucléophile est fortement basique est-il stériquement encombré ?

Si oui, E2 favorisée même avec les halogénoalcanes primaires.

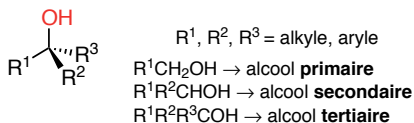
Si le nucléophile est basique l'halogénoalcane est-il encombré au niveau du carbone réactif ?

Plus il est encombré, plus E est favorisée.

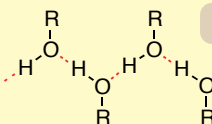
D'autres facteurs (température, solvant) ont une influence sur le déroulement des réactions de  $S_N/E$ . Une élévation de la température favorise généralement l'élimination.

| RX         | Nu faible        | Nu puissant faiblement basique | Nu basique peu encombré             | Nu basique encombré |
|------------|------------------|--------------------------------|-------------------------------------|---------------------|
| primaire   | pas de réaction  | $S_N2$                         | $S_N2$ (chaîne linéaire)            | E2                  |
| secondaire | $S_N1$ lente, E1 | $S_N2$                         | $S_N2$ , E2 (chaîne ramifiée)<br>E2 | E2                  |
| tertiaire  | $S_N1$ , E1      | $S_N1$ , E1                    | E2                                  | E2                  |

Les alcools (souvent notés ROH) sont des composés de type alcanes dans lesquels un atome d'hydrogène a été remplacé par un **groupe hydroxyle OH** qui est donc lié à un carbone tétraédrique ( $sp^3$ ). Beaucoup d'alcools existent à l'état naturel. Les applications industrielles de certains (méthanol, éthanol, menthol...) nécessitent leur production à un tonnage très élevé.



### Liaisons hydrogène

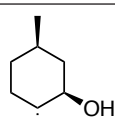
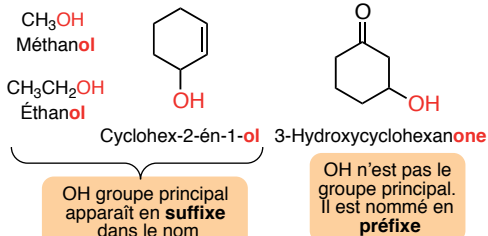


aucun alcool n'est gazeux à température ambiante

**solvants protiques** accepteur et donateurs de liaisons hydrogène

### Nomenclature des alcools

Préfixe : **hydroxy**  
Suffixe : **-ol**



(-)-Menthol  
ou  
(1*R*,2*S*,5*R*)-5-Méthyl-2-(propan-2-yl)-cyclohexanol

Le (-)-menthol, présent dans l'huile essentielle de menthe poivrée, est utilisé dans l'industrie pharmaceutique (anesthésique, désinfectant, anti-nauséeux...) et en agroalimentaire pour créer une sensation de fraîcheur. C'est aussi un auxiliaire chiral très utile pour la synthèse asymétrique.

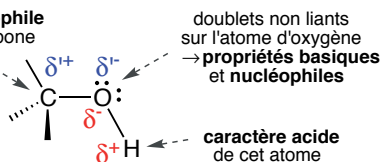


Psychotrope bien connu, l'éthanol des boissons alcoolisées provient de la fermentation des sucres présents dans le raisin ou les graines de céréales. Issu des biotechnologies ou de la pétrochimie, l'éthanol est utilisé comme carburant et comme solvant.

La fonction alcool est la fonction monovalente qui présente la réactivité la plus variée. Elle découle de la polarisation des liaisons C-O et O-H.

### Réactivité des alcools

**caractère électrophile** de l'atome de carbone fonctionnel

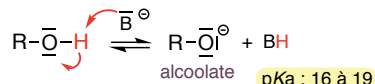


les alcools primaires et secondaires peuvent subir des **réactions d'oxydation**

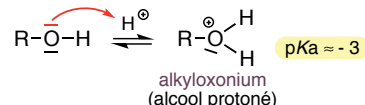
### Propriétés acido-basiques

à la fois acides et bases les alcools sont des composés **amphotères**

- alcools = **acides très faibles**

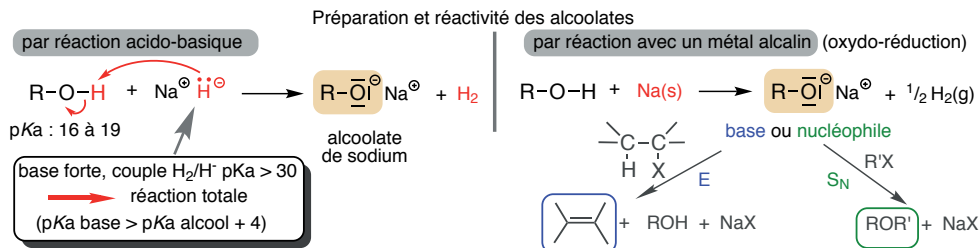


- alcools = **bases très faibles**



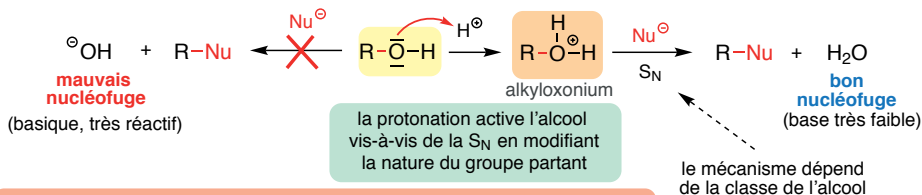
## ▶ Coupure de la liaison O–H

La déprotonation complète des alcools, acides très faibles ( $pK_a$  16-19), nécessite l'emploi de bases fortes ( $pK_a > 20-24$ ) telles que l'ion hydrure  $H^-$ , les amidures ou les organométalliques. Les alcoolates formés sont des bases fortes mais aussi des nucléophiles très utiles pour la préparation des éthers  $ROR'$ .



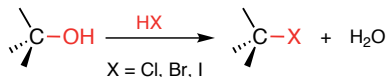
## ▶ Coupure de la liaison C–O via la protonation de l'alcool

Le groupe  $HO^-$  est un mauvais groupe partant ; la coupure de la liaison carbone-oxygène ( $C^{\delta+}-O^{\delta-}$ ), par substitution nucléophile, n'est possible qu'après transformation de l'hydroxyle en bon nucléofuge. La formation d'un alkyloxonium (alcool protoné) par traitement en milieu acide de l'alcool permet cette activation.



Application limitée à l'utilisation de nucléophiles peu basiques (milieu acide)

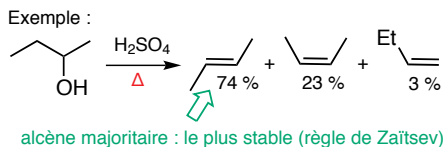
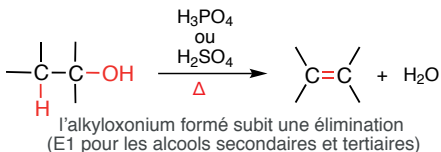
## Action des hydrides : formation d'halogénoalcanes



Alcool : primaire    secondaire    tertiaire  
 Mécanisme :  $S_N2$      $S_N1$      $S_N1$

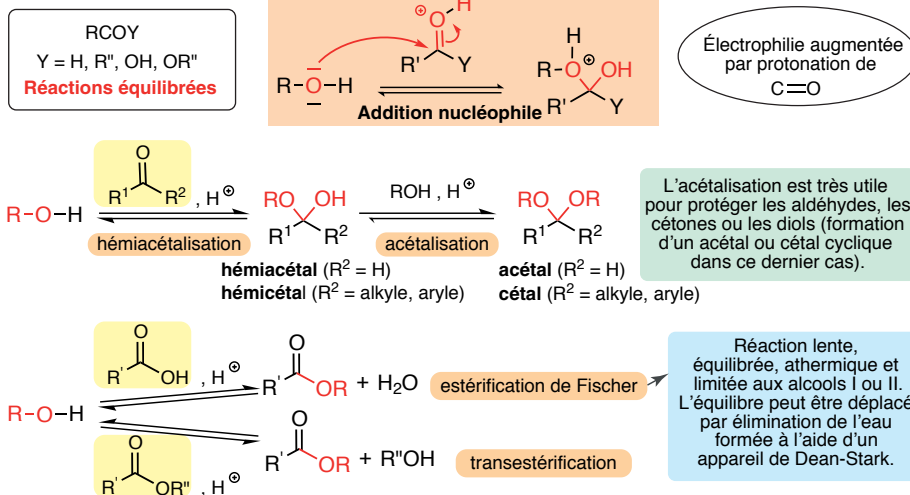
réaction de plus en plus facile

## Chauffage en milieu acide fort : déshydratation en alcène

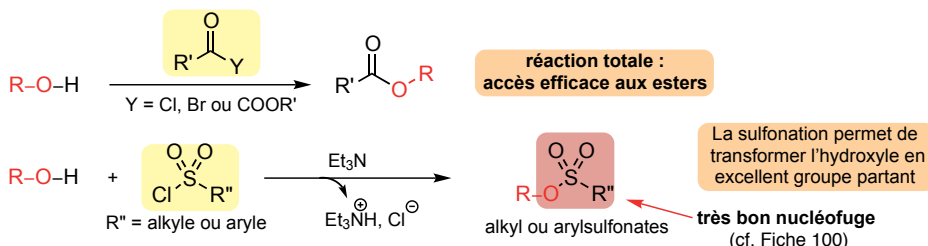


# Les alcools : réactivité nucléophile

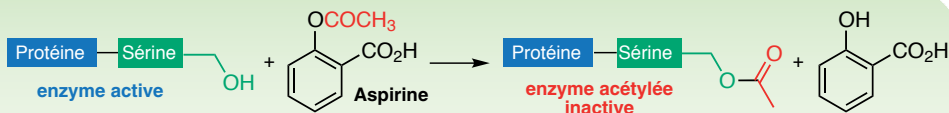
La présence de doublets non liants sur l'atome d'oxygène confère un caractère nucléophile aux alcools. **Nucléophiles faibles, leur addition nucléophile sur des carbonyles peu électrophiles** (aldéhydes, cétones, acides carboxyliques ou esters) nécessite l'activation de ceux-ci par protonation ou addition d'un acide de Lewis et **conduit à des réactions équilibrées**.



La **réaction** des alcools est **totale avec des dérivés plus réactifs** vis-à-vis de l'addition nucléophile tels que les halogénures d'acide et les anhydrides d'acides ou les chlorures de sulfonyle.



## Le mécanisme d'action de l'aspirine : une transtérification



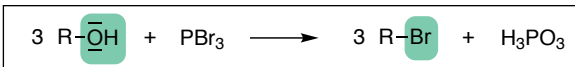
C'est une transtérification qui permet à l'aspirine d'acétyle et de bloquer l'activité de l'enzyme nécessaire à la synthèse des prostaglandines qui stimulent l'inflammation.

# 100 La transformation des alcools en dérivés halogénés

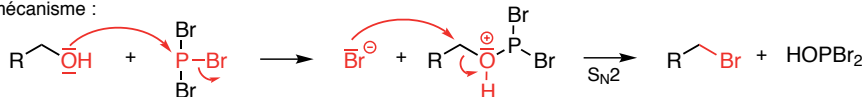
L'utilisation d'un hydruide HX pour transformer un alcool R-OH en dérivé halogéné R-X n'est efficace qu'avec les alcools tertiaires. Le passage par un carbocation rend la réaction non-stéréosélective et peut conduire à des réactions d'élimination ou de réarrangement (Fiche 98). Une méthode efficace de conversion des alcools en halogénures d'alkyle consiste à activer leur caractère électrophile à l'aide d'agents d'halogénéation inorganiques tels que  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{PBr}_3$ ,  $\text{PBr}_5$  ou encore le chlorure de thionyle  $\text{SOCl}_2$ .

## Les alcools : des précurseurs de choix pour préparer les halogénures d'alkyle

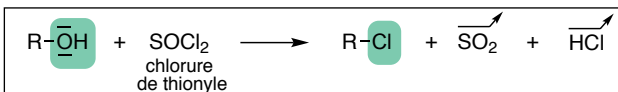
### Bromation par $\text{PBr}_3$



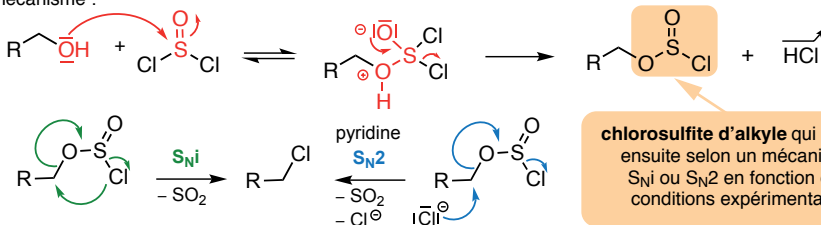
mécanisme :



### Chloration par $\text{SOCl}_2$

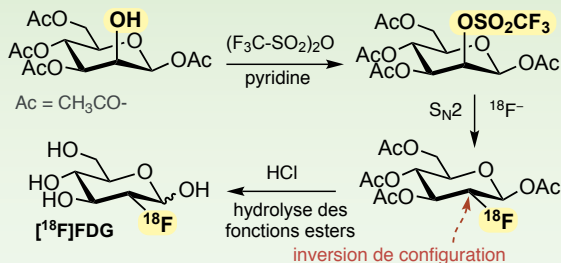


mécanisme :



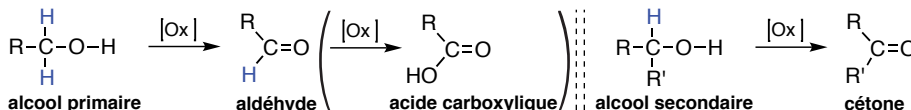
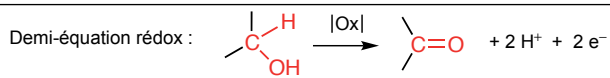
Une autre méthode stéréosélective et efficace pour préparer un dérivé halogéné à partir d'un alcool consiste à le transformer en alkyl- ou arylsulfonate (Fiche 99) et à effectuer une substitution nucléophile par un ion halogénure ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ).

La synthèse du  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose [ $^{18}\text{F}$ ]FDG, radiotracer le plus utilisé en imagerie médicale « *TEP* ou *PET scan* » pour la détection de tumeurs cancéreuses ou la mise en évidence de l'activité métabolique cérébrale, remplace la fonction hydroxyle d'un sucre par un atome de fluor 18, via la formation d'un trifluorométhanesulfonate (triflate), excellent groupe partant. La réaction  $\text{S}_{\text{N}}2$ , très rapide, est compatible avec la durée de vie du radioisotope (110 min).



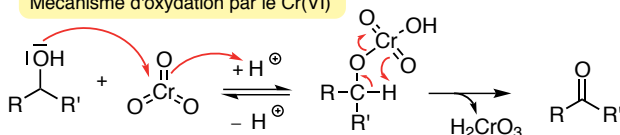
# L'oxydation des alcools 101

En présence d'un oxydant, les alcools primaires et secondaires subissent une oxydation qui transforme le groupement CH-OH en carbonyle C=O. Les alcools primaires sont oxydés en aldéhydes qui, selon la force de l'oxydant utilisé, sont ré-oxydés ou non en acides carboxyliques. Les alcools secondaires sont oxydés en cétones. Les alcools tertiaires ne réagissent normalement pas avec les oxydants.



Les dérivés du chrome (VI) sont couramment utilisés pour réaliser ces oxydations.

Mécanisme d'oxydation par le Cr(VI)



Si R' = H, l'aldéhyde obtenu se transforme, en présence d'eau, en hydrate qui est oxydé en acide carboxylique

éviter la présence d'eau pour s'arrêter à l'aldéhyde

Conditions d'oxydation poussée

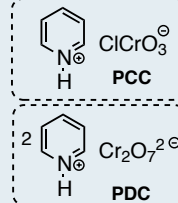
$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  en milieu acide  
ou  
 $\text{CrO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (oxydation de Jones)

alcools I → **acides carboxyliques**  
alcools II → cétones

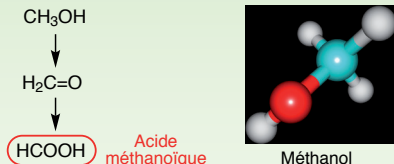
Conditions d'oxydation ménagée

$\text{CrO}_3$ /pyridine (réactifs de Collins ou Sarett)  
ou  
PCC (réactif de Corey) chlorochromate de pyridinium  
ou  
PDC dichromate de pyridinium

alcools I → **aldéhydes**  
alcools II → cétones

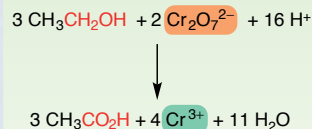


La toxicité du méthanol est liée à son oxydation par des enzymes lors de sa métabolisation dans le foie. Le méthanol est oxydé en méthanal qui est à son tour oxydé en acide méthanoïque. L'accumulation d'acide méthanoïque dans le nerf optique provoque des lésions qui peuvent entraîner sa nécrose et la cécité.

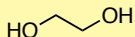


L'éthanol et le méthanol partageant les mêmes voies métaboliques, l'administration contrôlée d'éthanol, en cas d'intoxication au méthanol, permet d'inhiber le métabolisme du méthanol et empêche la formation d'acide méthanoïque toxique.

La différence de couleur entre les ions  $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$  orangés et les ions  $\text{Cr}^{3+}$  verts est à la base des éthyloests chimiques qui reposent sur l'oxydation de l'éthanol expiré par du dichromate de potassium  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  acidifié, supporté sur des billes de silice.

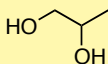


Les polyols ou polyalcools sont des composés qui comportent plusieurs groupes hydroxyles ( $-OH$ ), portés par des atomes de carbones différents. Selon le nombre de groupements hydroxyles, on parle de diols (ou glycols), triols, tétrols... Très présents dans la nature, les polyols sont considérés comme dérivant de la réduction du groupe carbonyle d'aldoses ou de cétones. Ils sont largement utilisés dans l'industrie pour fabriquer des polymères de type polyesters ou polyuréthanes et aussi comme additifs dans les industries alimentaire, cosmétique et pharmaceutique.



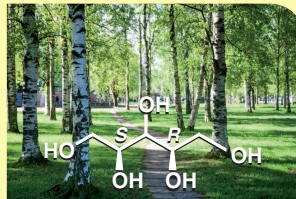
**Éthylène glycol** ou Éthane-1,2-diol

**Antigel efficace** en raison de ses températures de fusion (basse :  $-11,5\text{ }^\circ\text{C}$ ), d'ébullition (élevée :  $198\text{ }^\circ\text{C}$ ) et de sa totale miscibilité à l'eau.



**Propylène glycol** ou Propane-1,2-triol

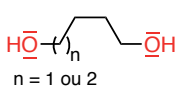
Parmi ses nombreuses applications industrielles, médicales, cosmétiques et domestiques, le propylène glycol est utilisé dans les **cigarettes électroniques**. Lorsqu'on vapote, la résistance chauffe le liquide qui contient du propylène glycol. À  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , ce dernier se vaporise, produisant un aérosol simulant la fumée du tabac.



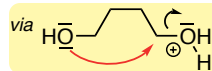
Le **xylitol** est un édulcorant naturel extrait de l'écorce du bouleau. Aussi appelé « sucre de bouleau », il est deux fois moins calorique que le sucre classique, il réduit les caries dentaires en freinant la prolifération des bactéries. Très utilisé dans les pays nordiques, on le trouve en France en particulier dans les chewing-gums.

Les polyols subissent les mêmes réactions que les mono-alcools, avec une sélectivité comparable (les alcools primaires réagissent prioritairement par rapport aux alcools secondaires). L'acétalisation (Fiches 99, 117) avec l'éthylène glycol ( $HOCH_2CH_2OH$ ) ou le triméthylène glycol ( $HOCH_2CH_2CH_2OH$ ) permet de protéger efficacement le carbonyle d'aldéhydes ou de cétones, car la formation d'un cycle entraîne une réaction totale. Il existe une réactivité particulière aux polyols.

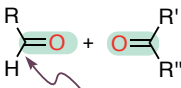
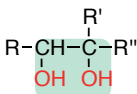
**Formation d'éthers cycliques :** déshydratation intramoléculaire de 1,4- ou 1,5-diols



$n = 1$  Tétrahydrofurane  
 $n = 2$  Tétrahydropyrane



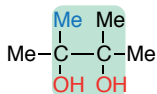
**Coupure oxydante des  $\alpha$ -glycols ou 1,2-diols :** par  $HIO_4$  ou  $NaIO_4$  ou par  $Pb(OAc)_4$



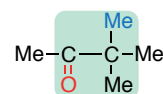
**formation d'aldéhydes et/ou de cétones**

pas de suroxydation en acide carboxylique

**Transposition pinacolique :** (Fiche 67)

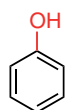


Pinacol

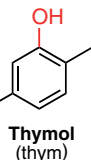
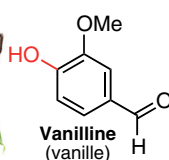
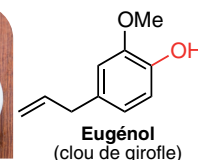


Pinacolone

Le nom phénol est celui de l'hydroxybenzène ; c'est aussi un terme générique pour désigner des composés (**ArOH**) dont le substituant hydroxyle est porté par un noyau aromatique. Composés odorants, de nombreux composés phénoliques existent à l'état naturel.

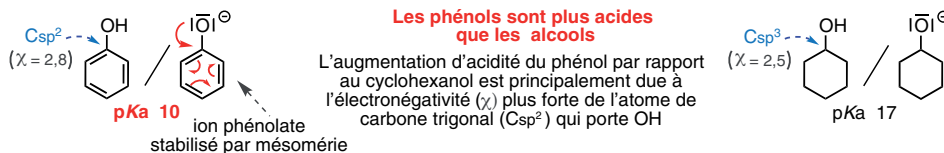


Phénol

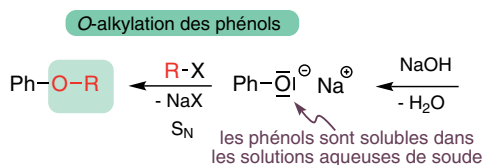
Thymol  
(thym)Vanilline  
(vanille)Eugénol  
(clou de girofle)

La réactivité particulière des phénols est liée à la présence du groupe OH et à celle du noyau aromatique.

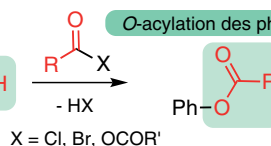
### - Propriétés dues au groupement hydroxyle



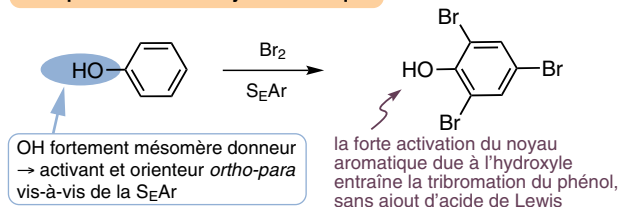
### O-alkylation des phénols



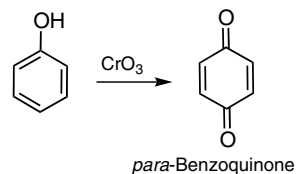
### O-acylation des phénols



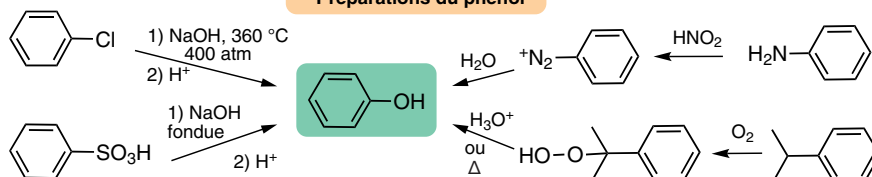
### - Propriétés dues au noyau aromatique



### - Oxydation du phénol

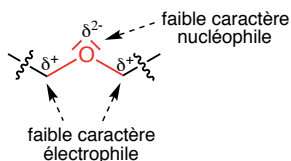


### - Préparations du phénol



Communément appelés éthers, les éther-oxydes répondent à la structure générale R–O–R', R et R' étant des groupements alkyles ou aryles. Hormis les époxydes (Fiche 105), les éthers sont plutôt inertes chimiquement ; pour cette raison, certains sont utilisés comme solvants et d'autres sont formés pour protéger les alcools.

### Les éthers sont peu réactifs



### nomenclature des éther-oxydes

- soit comme un alcane substitué par un groupement OR



exemple :

méthoxyéthane

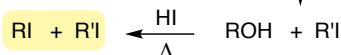
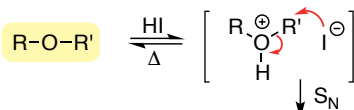
ou éther d'éthyle et de méthyle

ordre alphabétique

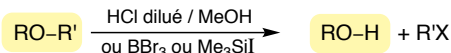
- soit à l'aide de la locution « éther de »  
ou « oxyde de »

### Coupage de la liaison C–O

- par chauffage en milieu acide fort



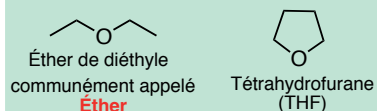
- cas des éthers de méthyle ou de benzyle (conditions plus douces)



R' = Me ou CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

X = Cl, Br, I

### Solvants courants :

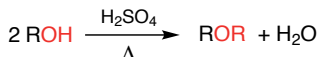


c'est l'éther de notre pharmacie

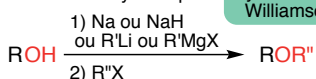


### Préparations des éther-oxydes

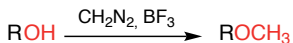
– éthers symétriques



– éthers dissymétriques synthèse de Williamson



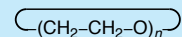
– éthers de méthyle



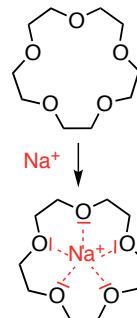
### Propriétés complexantes des éthers et polyéthers

Grâce aux doublets non liants de leur atome d'oxygène, les éthers peuvent former des complexes avec des espèces possédant une lacune électronique (BF<sub>3</sub>, RMgX, cations métalliques...).

### Les éther-couronnes de formule générale




délimitent une cavité dont la taille dépend de *n*. Celle-ci permet de complexer efficacement et sélectivement des cations métalliques.



taille de la cavité  
150-220 pm

complexation  
sélective des  
ions Na<sup>+</sup>

Les **éthers cycliques à trois chaînons** sont appelés « **époxydes** » ou « **oxiranes** » ou encore « **oxacyclopanes** ».

L'époxyde le plus simple :  Oxyde d'éthylène

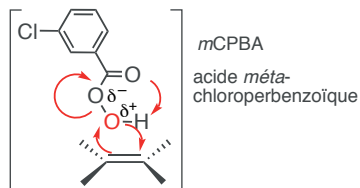
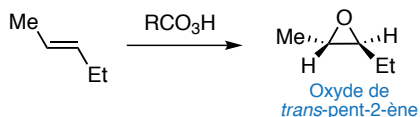
 Oxyde de cyclohexène  
1,2-Époxyde de cyclohexane

Les époxydes peuvent être nommés :

- en considérant qu'ils résultent de l'oxydation d'un alcène : « **oxyde de + nom de l'alcène** »
- à partir de l'alcane correspondant (nomenclature IUPAC) à l'aide du **préfixe « époxy »**, en précisant les numéros des carbones sur lesquels l'atome d'oxygène est attaché

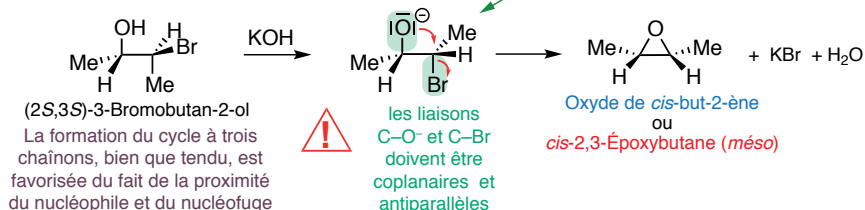
### Préparation des époxydes :

- par époxydation des alcènes par les peracides



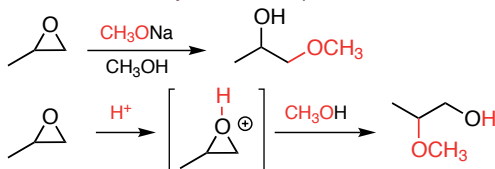
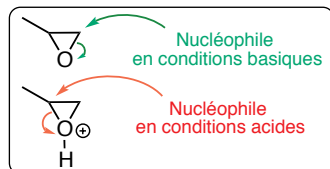
### Réactions stéréospécifiques

- par réaction de Williamson intramoléculaire

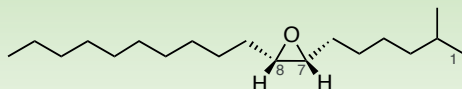


### Ouverture des époxydes :

- cycles tendus, les époxydes sont facilement ouverts par des nucléophiles
- ce sont des intermédiaires de synthèse très importants



### Exemple d'un époxyde naturel :



Le (+)-(7*R*,8*S*)-7,8-époxy-2-méthyl-octadécane ou disparlure est la phéromone d'attraction sexuelle de la « mite gitane » (*gypsy moth*) femelle, l'un des insectes les plus destructeurs des feuillus. Son énantiomère n'a pas d'activité biologique. La (+)-disparlure est synthétisée industriellement sous forme énanti enrichie pour être incorporée dans des dispositifs destinés à attirer et piéger les mâles de la même espèce.



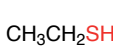
Chenille de la mite gitane

Les thiols ou mercaptans R-S-H sont les analogues soufrés des alcools. Le soufre étant placé sous l'oxygène dans le tableau de Mendeleïev, les thiols présentent beaucoup d'analogies avec les alcools. La taille plus importante de l'atome de soufre et la possibilité de déroger à la règle de l'octet grâce à ses orbitales d (8, 10 ou 12 électrons dans sa couche de valence) lui confèrent cependant des propriétés particulières.

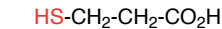
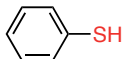
**Nomenclature des thiols**

analogie à celle  
des alcools, avec :

Préfixe : **sulfanyl**  
Suffixe : **- thiol**



Éthanethiol



Benzènethiol Acide 3-sulfanylpropanoïque

**Propriétés des thiols**

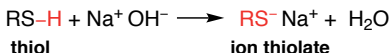
**RS-H** plus acide que **RO-H**

pKa 9-12

pKa 16-19

le soufre stabilise mieux que l'oxygène  
la charge négative de la base conjuguée

→ NaOH suffit pour déprotoner les thiols



- La liaison S-H est moins polarisée que la liaison O-H
- Les thiols n'établissent pas de liaisons hydrogène

les thiols sont plus volatils que les alcools correspondants

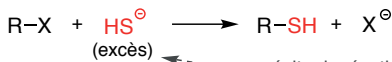
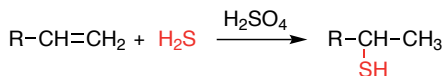
Odeur forte et souvent désagréable des thiols

**Préparation des thiols**

à partir d'un alcène

ou

à partir d'un dérivé halogéné

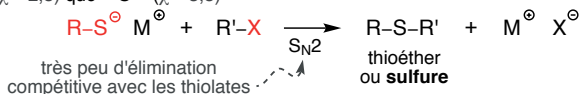


pour éviter la réaction de RSH formé sur RX

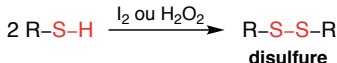
**Réactivité des thiols et thiolates**

« S » plus gros et moins électronégatif ( $\chi = 2,5$ ) que « O » ( $\chi = 3,5$ )

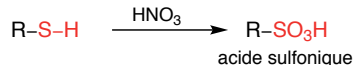
les thiols et thiolates sont de bons nucléophiles, plus puissants que leurs analogues oxygénés

**Oxydation des thiols : la réaction qui les différencie des alcools**

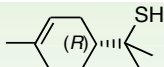
avec un oxydant doux



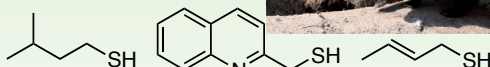
avec un oxydant plus fort

**Les thiols : des sources d'odeurs puissantes mais pas toujours plaisantes...**

Le (R)-(+)-1-*p*-menthène-8-thiol a une odeur de pamplemousse, plaisante, fraîche, alors que son énantiomère (S) est extrêmement nauséabond.



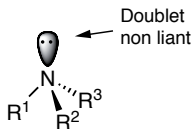
Pour se défendre, la mouffette ou scone sécrète un liquide dont l'odeur nauséabonde est liée à la présence de thiols.



Les amines sont des fonctions importantes dans lesquelles un atome d'**azote sp<sup>3</sup>** est présent ; elles dérivent formellement de l'ammoniac NH<sub>3</sub> par la substitution d'un ou plusieurs atomes d'hydrogène par un groupe alkyle. C'est le doublet non liant présent sur leur atome d'azote qui leur confère leurs propriétés basiques et nucléophiles.

### Structure et nomenclature

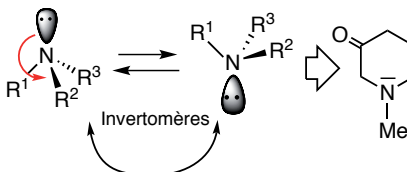
**Structure :**  
AX<sub>3</sub>E : tétraèdre



**Classe :**

- R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> : alkyles → Amine **tertiaire**
- R<sup>1</sup> : H, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> : alkyles → Amine **secondaire**
- R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> : H, R<sup>3</sup> : alkyle → Amine **primaire**

**Dynamique :**  
Inversion rapide du doublet



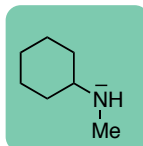
Bien que dans cette amine tertiaire, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> soient différents, cette amine ne peut pas être dédoublée (séparée) en deux énantiomères, car le centre stéréogène s'inverse rapidement à T ambiante

S'inverse une centaine de fois par seconde à 25 °C

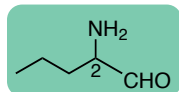
Quelques amines et leur nom :



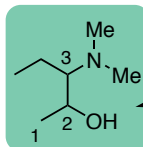
Ammoniac (gaz)  
On désigne par **ammoniaque** une solution aqueuse de ce gaz.



Les deux substituants sont sur le même azote  
**N-Cyclohexyl,N-méthylamine** (secondaire)

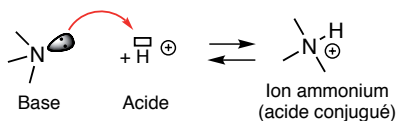


Préfixe désignant la fonction  
2-**Amino**pentanal (primaire)



Suffixe désignant la fonction  
Fonction prioritaire  
3-**N,N**-Diméthylaminopentan-2-ol (tertiaire)

### Basicité

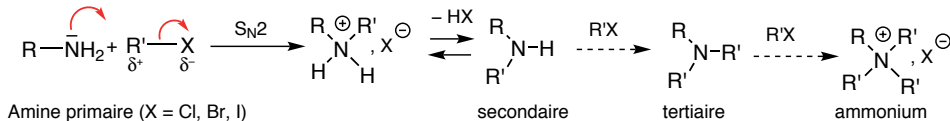


| Amine              | pKa (R <sub>3</sub> NH <sup>+</sup> /R <sub>3</sub> N) |
|--------------------|--|
| N(Et) <sub>3</sub> | 11,0   |
| NH <sub>3</sub>    | 9,3  |
|                    | 5,3  |
|                    | 4,6  |

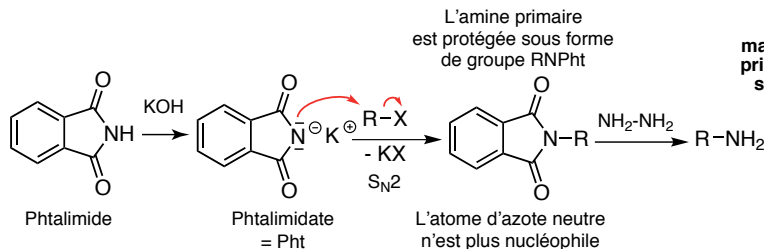
La basicité **augmente** avec la richesse en électrons du doublet sur l'azote

## ▶ Par alkylation de dérivés halogénés

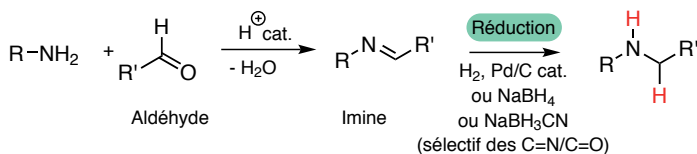
Ce n'est pas la méthode de choix !



## ▶ La méthode « classique » pour les amines primaires : la synthèse de Gabriel



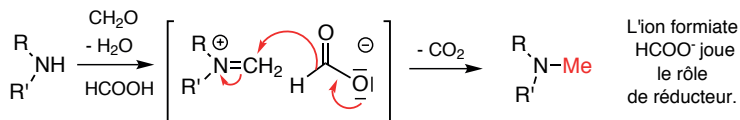
## ▶ La méthode de choix pour les amines secondaires et tertiaires : l'amination réductrice



Excellente méthode ! Fonctionne aussi avec les cétones et les amines secondaires (pour mener aux amines tertiaires).



## ▶ Pour méthyler une amine secondaire : réaction d'Eschweiler-Clarke



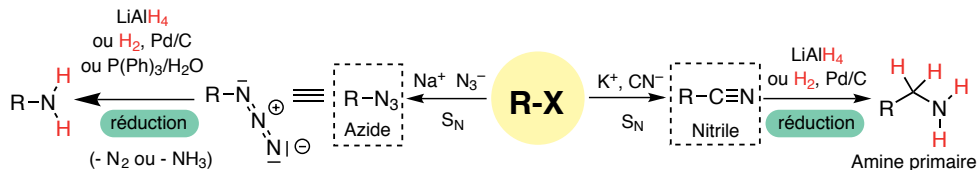
# Les amines : synthèse par réduction de fonctions azotées

FICHE

109

Les fonctions monovalentes

## Les azides et les nitriles

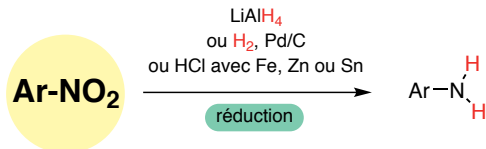


**Les plus :** L'ion cyanure  $\text{CN}^-$  et l'ion azoture  $\text{N}_3^-$  sont très nucléophiles et réagissent facilement avec le dérivé halogéné.



**Les moins :**  $\text{HCN}$  et  $\text{HN}_3$ , les acides conjugués de l'ion cyanure et de l'ion azoture sont toxiques.  $\text{HN}_3$  est explosif.

## Les groupes nitro



**Les plus :** L'accès à  $\text{ArNO}_2$  est facile par nitration de  $\text{ArH}$  et la réduction est très facile.

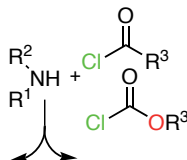


**Les moins :** seuls les  $\text{ArNO}_2$  sont faciles d'accès.

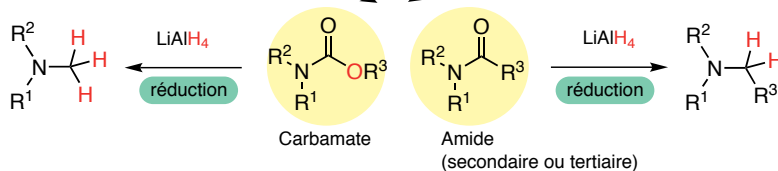
## Les amides et les carbamates



**Les plus :** Les amides et les carbamates sont faciles à préparer.

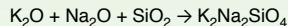
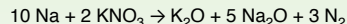
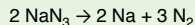


**Les moins :**  $\text{LiAlH}_4$  n'est pas chimiosélectif et peut réduire d'autres fonctions présentes dans la molécule.



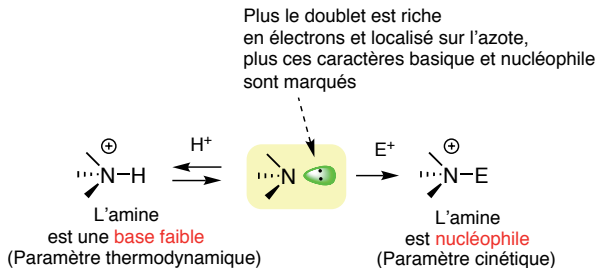
## $\text{NaN}_3$ dans les airbags

Pour sa capacité à libérer du diazote, l'azoture de sodium  $\text{NaN}_3$  est utilisé, en mélange avec  $\text{KNO}_3$  et  $\text{SiO}_2$ , dans les airbags des voitures. Lors d'un choc, plusieurs réactions sont déclenchées libérant de 35 à 70 litres de diazote dans le sac en un temps extrêmement bref. Le sac se déploie devant le conducteur et ainsi le protège.



# 110 Les amines : réactivité

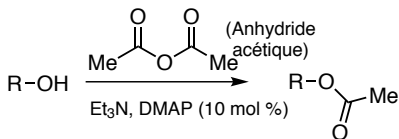
► Les amines sont basiques et nucléophiles



| Exemples d'électrophiles | Réaction                             |
|--------------------------|--------------------------------------|
|                          | Formation des imines ou des énamines |
|                          | Alkylation des amines                |
|                          | Formation des amides                 |
|                          | Carbonatation                        |

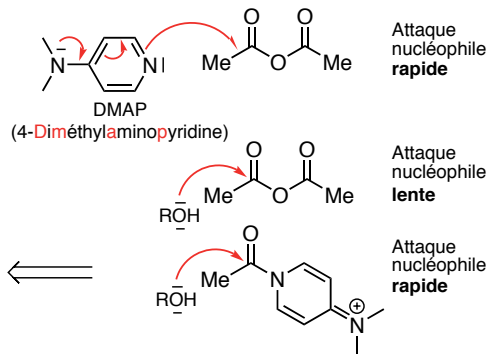
Exemple d'une amine utilisée comme catalyseur nucléophile : la DMAP

L'acétylation des alcools est une réaction très courante en chimie organique. Elle se fait dans les conditions standardisées ci-dessous :



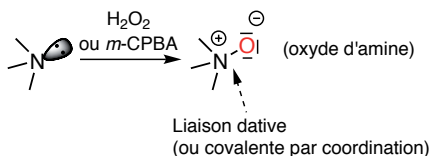
La vitesse de l'acétylation est considérablement augmentée par une quantité catalytique de DMAP

Pourquoi utilise-t-on de la DMAP comme catalyseur ?

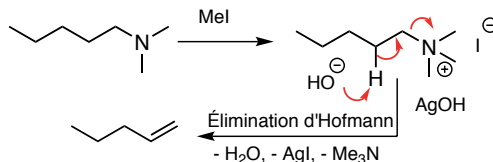


► Autres réactions des amines

Oxydation des amines tertiaires



Élimination des ammoniums

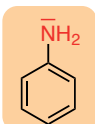


### ▶ Les anilines sont des amines branchées sur un cycle benzénique

Le doublet peut se délocaliser dans le cycle aromatique.

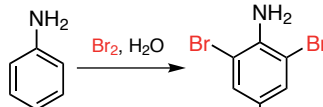


L'amine est un groupement donneur (+ M) dans les  $S_EAr$   
L'ammonium ( $NH_3^+$ ) a un effet -I dans les  $S_EAr$

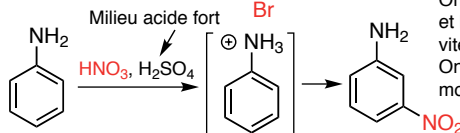


Forte baisse de la basicité ( $pK_a$  : **4,6** pour l'aniline et **10,6** pour la cyclohexylamine)

Structure de l'aniline (le cycle aromatique peut comporter d'autres substituants)

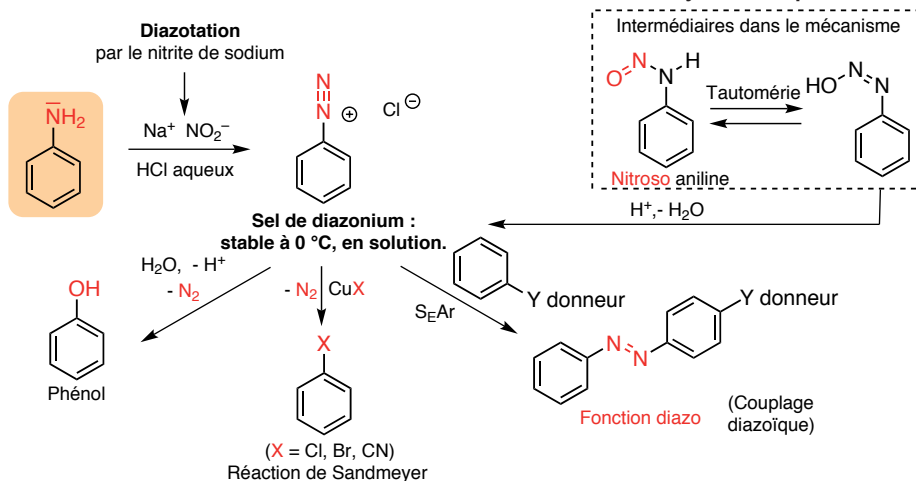


Orientation en *ortho*, *para* et augmentation de la vitesse de bromation. Il n'est pas possible de s'arrêter à la monobromation.

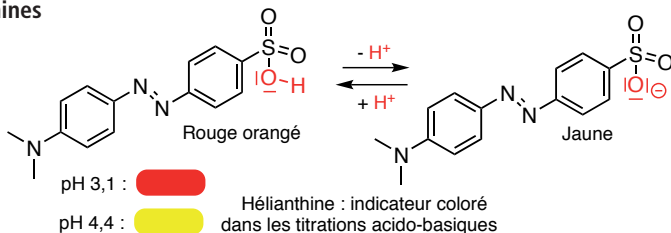


Orientation en *méta* et baisse de la vitesse de nitration. On s'arrête à la mononitration.

### ▶ Les anilines conduisent à des sels de diazonium, intermédiaires de synthèse importants



### ▶ Autres réactions des amines

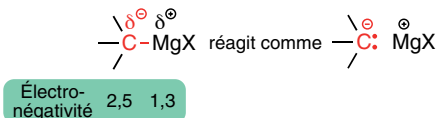
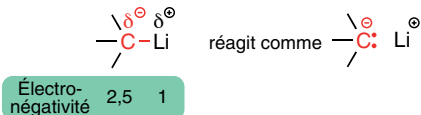


Les composés azoïques sont parmi les colorants les plus utilisés, notamment dans l'industrie textile.

Les dérivés organométalliques polaires sont des composés possédant une **liaison C-métal σ fortement polarisée**. Ils n'existent pas à l'état naturel mais sont très utilisés en synthèse, notamment comme bases fortes ou comme partenaires nucléophiles pour former de nouvelles liaisons carbone-carbone.

### ▶ La polarisation de la liaison carbone-métal

Du fait de la grande différence d'électronégativité entre les atomes de la liaison carbone-métal, les organométalliques possèdent une liaison fortement polarisée : C(δ<sup>-</sup>)-M(δ<sup>+</sup>). Le métal est très électropositif et représente l'extrémité positive du dipôle, alors que le carbone possède une charge négative partielle. La forme limite de cette représentation est la forme ionique.



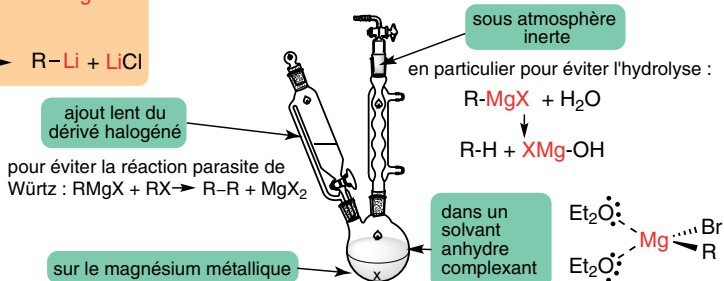
### ▶ Préparation

Les organomagnésiens mixtes, **R-MgX**, ou réactifs de Grignard, du nom du chercheur qui les étudia, et les organolithiens, **R-Li**, sont les organométalliques polaires les plus communs (R étant un substituant alkyle, aryle, vinylo ; X étant un halogène : Cl, Br, I).

À partir d'un dérivé halogéné :

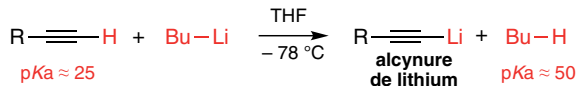


Victor Grignard (1871-1935),  
prix Nobel de chimie en 1912

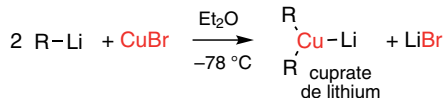


Préparation d'un organomagnésien

À partir d'un alcyne vrai, en utilisant des bases très fortes en milieu anhydre :

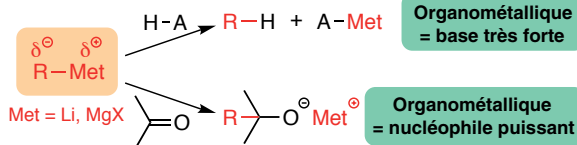


Par transmétallation :



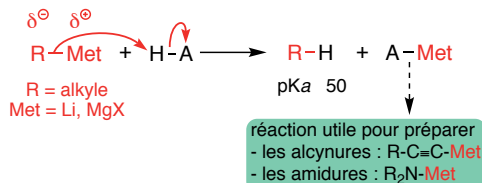
# La réactivité des organométalliques 113

Dans les réactions impliquant des composés organométalliques, une rupture hétérolytique de la liaison C-Métal a lieu. Les organomagnésiens et lithiens réagissent comme des bases très fortes et des nucléophiles puissants.



## Les organométalliques sont des bases très fortes

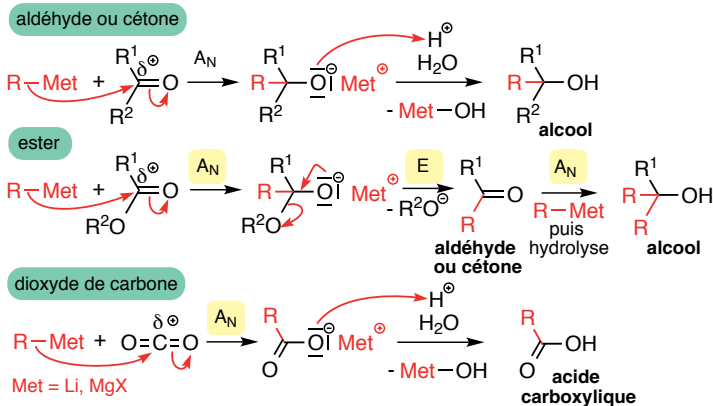
Les organomagnésiens et organolithiens réagissent avec les composés possédant un hydrogène acide, HA. Le pKa de l'acide conjugué (RH) étant très élevé (pKa ≈ 50 si R est un alkyle), les dérivés organométalliques sont capables de déprotoner de très nombreux composés comme les acides carboxyliques, l'eau ou les alcools, les amines, les alcynes vrais...



## Les organométalliques sont des nucléophiles puissants

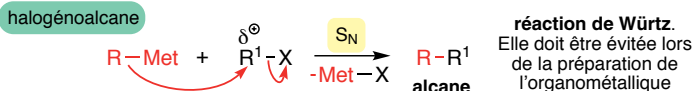
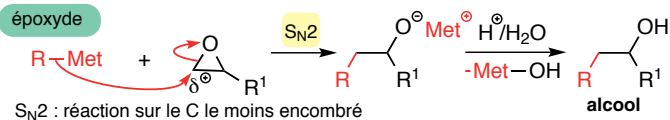
Dans les réactions d'addition nucléophile :

Les composés organomagnésiens et organolithiens s'additionnent facilement sur les électrophiles possédant un groupe C=O ou C≡N tels que les aldéhydes, les cétones, les esters, les chlorures d'acides, les nitriles ou CO<sub>2</sub>.



Dans les réactions de substitution nucléophile :

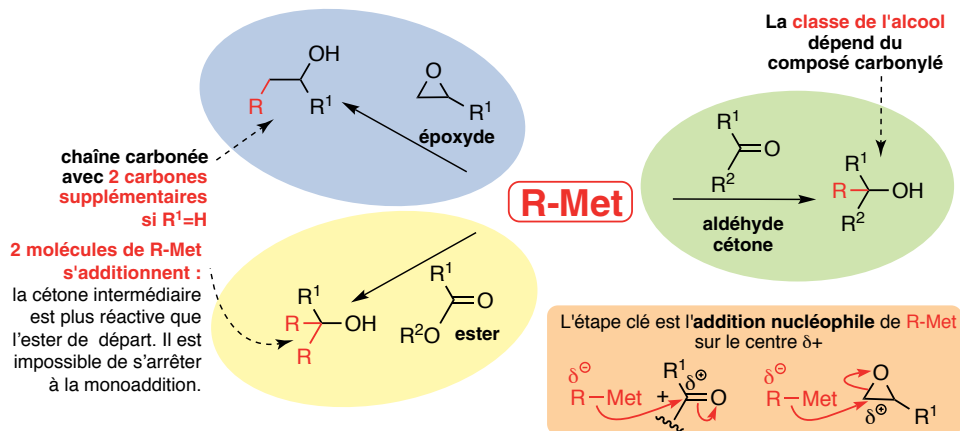
Les organomagnésiens et organolithiens réagissent également comme **nucléophiles puissants** dans des réactions de substitutions nucléophiles.



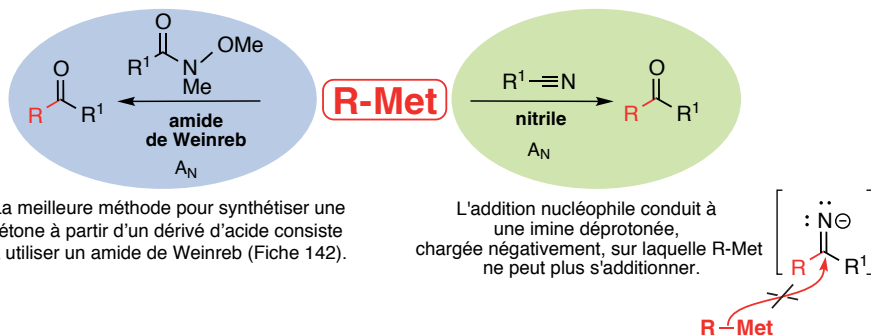
# 114 Les organométalliques en synthèse

Le caractère nucléophile des organométalliques polaires peut être mis à profit pour accéder à des composés fonctionnalisés ayant incorporé une nouvelle chaîne carbonée au sein de leur structure.

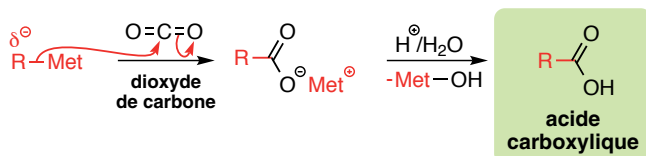
## ► La synthèse d'alcools



## ► La synthèse d'aldéhydes et de cétones



## ► La synthèse d'acides carboxyliques



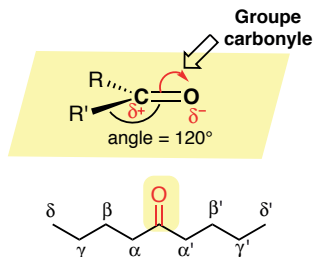


**9**

**Les fonctions divalentes**

# 115 Les aldéhydes et les cétones : généralités

Les aldéhydes et cétones sont caractérisés par la présence du groupe carbonyle C=O, plan. Les atomes de carbone voisins de cette fonction sont nommés par des lettres grecques  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ . En raison de la forte différence d'électronégativité entre les atomes de carbone et d'oxygène, la double liaison C=O est polarisée et réagira avec une grande variété de nucléophiles. Cette propriété est exploitée en synthèse et observée dans de nombreux processus biologiques. Attirant les électrons, le groupe carbonyle renforce l'acidité des hydrogènes sur le carbone en alpha.



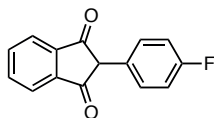
## Nomenclature Exemples

|                       | préfixe | suffixe | Exemples   |
|-----------------------|---------|---------|--|
| R' = H : aldéhydes    | oxo     | -al     | $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$<br>Éthanal   |
| R' $\neq$ H : cétones | oxo     | -one    | $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{H}_3\text{C}$<br>Propanone<br>(ou acétone)   |
|                       |         |         | $\text{HO}_2\text{C}-\overset{1}{\text{C}}(\text{H})-\overset{2}{\text{C}}(\text{H})=\text{O}$<br>$\text{H}_3\text{C}$<br>acide 2-oxopropanoïque |

Le méthanal est un composé organique volatil (COV) dont la détection (dans une pièce par exemple) est basée sur la réaction du carbonyle avec un dérivé de type  $\text{ANH}_2$ . Le formol, solution aqueuse de méthanal, est utilisé comme conservateur de cadavres ou comme antiseptique.



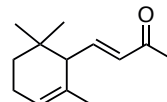
Le Previscan est l'anticoagulant (anti-vitamine K) le plus vendu en France. L'ail est, lui, un anticoagulant naturel.



Previscan



Dès l'an 400 avant J.C, les athéniennes utilisaient les violettes en pommades ou tisanes. L'essence de violette naturelle est trop coûteuse pour servir de matière première, aussi les molécules d'ionone utilisées en parfumerie sont synthétisées.

L' $\alpha$ -ionone donne à la violette son parfum.

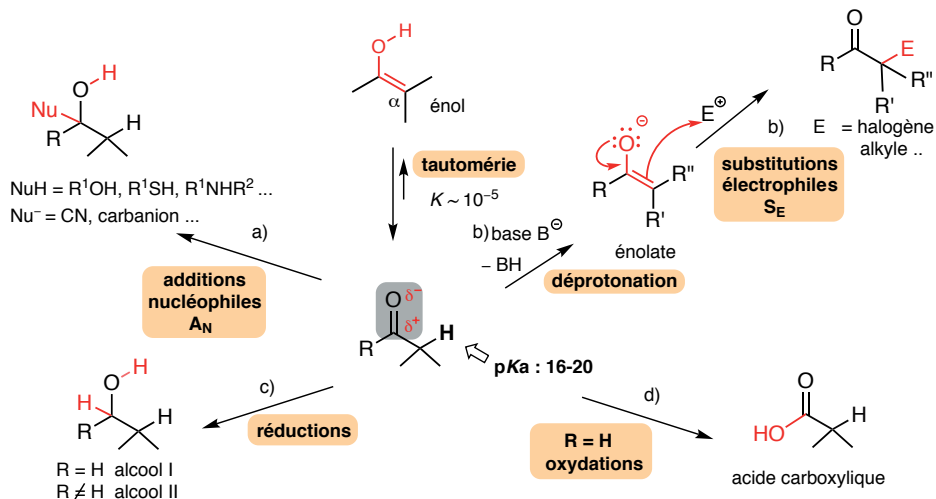
# Les aldéhydes et les cétones : réactivité

116

Les réactions des aldéhydes et des cétones sont de quatre types :

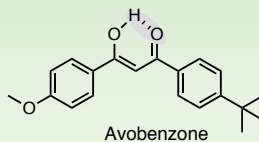
- additions nucléophiles** de réactifs neutres porteurs de doublet non-liant ou chargés négativement ;
- substitutions électrophiles** de l'hydrogène en  $\alpha$  du carbonyle via la formation d'un énol ou d'un énolate ;
- réductions** ;
- oxydations**.

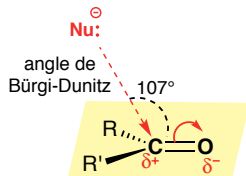
En solution, un composé carbonylé qui possède un atome d'hydrogène en  $\alpha$  du carbonyle s'interconvertit rapidement en énol (tautomérie céto-énolique).



## La tautomérie céto-énolique vous protège des UV

L'avobenzène est un exemple d'énol stable, en raison de la conjugaison de sa double liaison avec le groupe carbonyle et avec celles des noyaux aromatiques. Ce composé absorbe les rayons UV-A dans un large domaine spectral et est utilisé dans de nombreuses crèmes solaires.



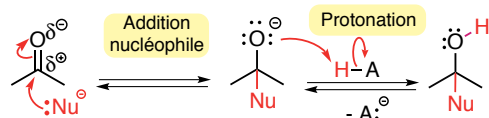


L'atome de carbone du carbonyle est électrodéficient ( $\delta^+$ ) et pourra réagir avec différents nucléophiles (neutres ou chargés) dans des réactions d'addition nucléophile ( $A_N$ ).

### ► Mécanisme de l'addition nucléophile

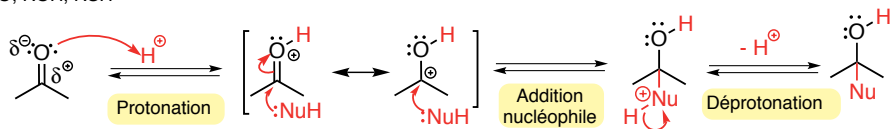
#### $A_N$ d'un nucléophile chargé $Nu^-$

$HO^-$ ,  $RO^-$ ,  $RS^-$ ,  $NC^-$  (réaction spontanée)

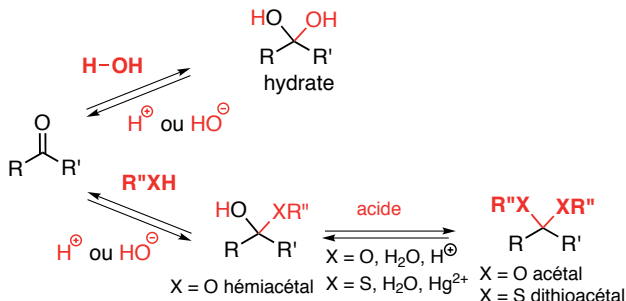


#### $A_N$ d'un nucléophile neutre $NuH$ avec catalyse acide

$H_2O$ ,  $ROH$ ,  $RSH$



### ► Additions de nucléophiles oxygénés ou sulfurés

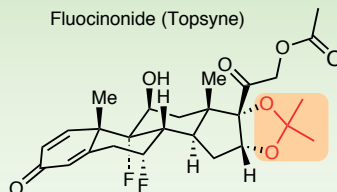


Les **hydrates** sont stables si  $R$ ,  $R' = H$  ou si les groupes sont électroattracteurs (par exemple le chloral :  $R = H$ ,  $R' = Cl_3C$ ).

Les **acétals et dithioacétals** sont des groupes protecteurs. Les aldéhydes ou cétones sont en effet régénérés lorsque les acétals sont traités en milieu aqueux acide et les dithioacétals hydrolysés en présence de sels de mercure.

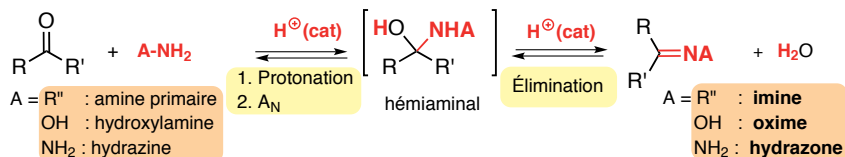
### Un acétal contre l'eczéma

Le fluocinonide est un corticoïde « promédicament » utilisé pour le traitement de maladies de la peau. La fonction acétal masque les deux hydroxyles facilitant ainsi la pénétration cutanée. In vivo, les deux hydroxyles sont libérés et interagissent avec la peau ou avec les sites de liaisons de la kératine.



## Les additions de nucléophiles azotés

## ► La réaction des amines primaires et des dérivés apparentés



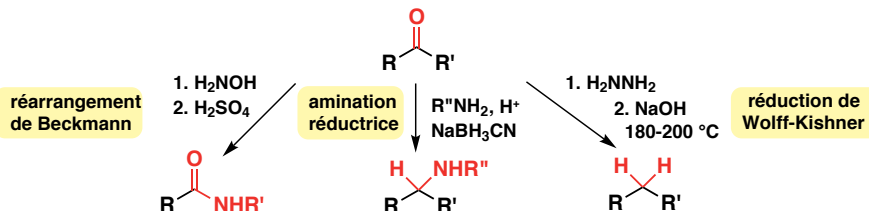
Les imines dérivées de l'ammoniac NH<sub>3</sub> sont instables et s'hydrolysent très rapidement en dérivés carbonylés. Les oximes et hydrazones sont en général des composés cristallisés faciles à purifier ou à caractériser. Ils sont de bons complexants des métaux.

La méthanimine H<sub>2</sub>C=NH (imine la plus simple) a été détectée dans l'espace interstellaire.



## ► Utilisation des imines, oximes, hydrazones

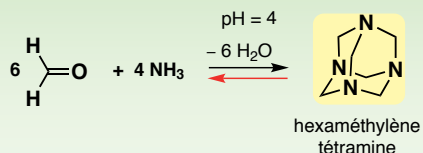
Les imines et composés apparentés sont des intermédiaires synthétiques importants permettant les transformations fonctionnelles du carbonyle en amide, amine ou alcane.



La moitié de la production mondiale de cyclohexanone est transformée en oxime pour la préparation du caprolactame précurseur du Nylon-6.



## L'hexaméthylènetétramine, un substitut utile du formol



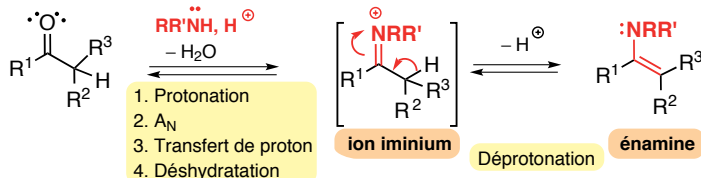
Multiples applications dont :

- promédicament, libérant dans la vessie le formaldéhyde, bactéricide ;
- pastilles « Esbit » de combustible solide pour campeurs.

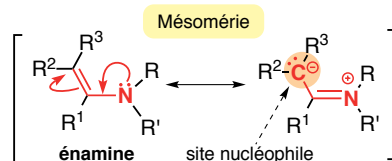


# Les réactions des amines secondaires avec les aldéhydes et cétones

La réaction des dérivés carbonylés énolisables (comportant un hydrogène en alpha de la fonction carbonyle CO) et des amines secondaires conduit à des énamines. La réaction est réversible : en présence d'acide, les énamines s'hydrolysent très facilement en dérivés carbonylés.

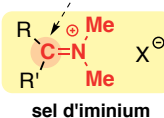


Les formes mésomères des énamines font apparaître une charge négative en alpha de la fonction iminium. Cette réactivité est utilisée pour l'alkylation régiosélective de cétones.



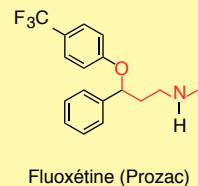
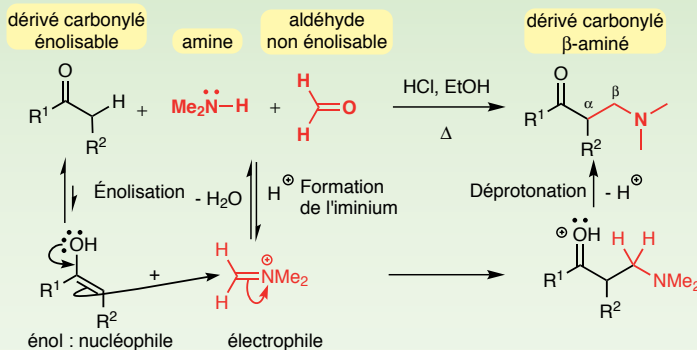
Les sels d'iminium sont des réactifs électrophiles puissants. Ce sont des intermédiaires de synthèse dans un certain nombre de réactions organiques (réarrangement de Beckmann, réaction de Vilsmeier-Haack).

C très électrophile



## La réaction de Mannich

La réaction d'une cétone (via son éno) avec un sel d'iminium (formé à partir d'un aldéhyde non énolisable et d'une amine secondaire) conduit à un  $\beta$ -aminocétone.



Cette réaction, appelée « **réaction de Mannich** », a été utilisée lors des premières synthèses de la fluoxétine (Prozac) un antidépresseur puissant et l'un des plus prescrits dans le monde, surnommé "pilule du bonheur".

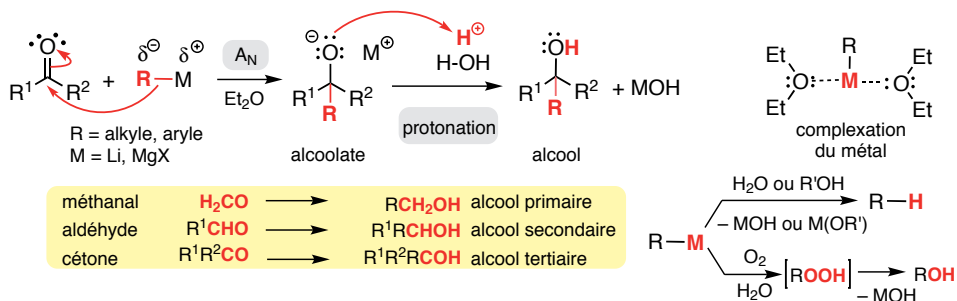
# Les additions d'organométalliques au carbonyle

120

## L'addition simple

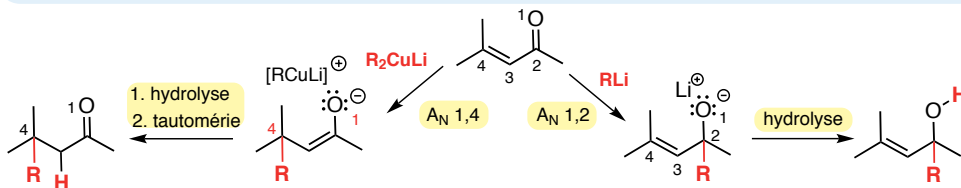
L'addition nucléophile des **organolithiens RLi** et **organomagnésiens RMgX** (ou réactifs de Grignard) aux dérivés carbonylés conduit à la formation d'alcools dont la classe dépend de l'aldéhyde ou de la cétone utilisés(e).

Les réactions des organolithiens et organomagnésiens doivent être effectuées en l'absence de dioxygène et de molécules possédant un hydrogène acide (OH, NH, SH, CO<sub>2</sub>H).



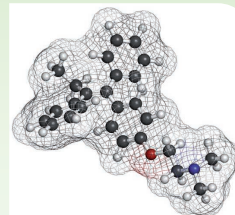
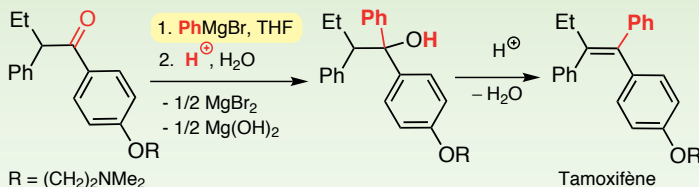
## L'addition conjuguée

L'**addition conjuguée** des **organométalliques** aux **dérivés carbonylés α,β-éthyléniques** peut conduire à deux produits : l'un résultant d'une addition normale « 1,2 » (A<sub>N</sub> 1,2) sur le carbonyle, l'autre provenant d'une addition « 1,4 » (addition conjuguée, A<sub>N</sub> 1,4). La régiochimie de la réaction dépend notamment de l'organométallique utilisé (addition 1,2 avec les organolithiens, addition 1,4 avec les organocuprates, additions 1,2 et 1,4 avec les organomagnésiens).



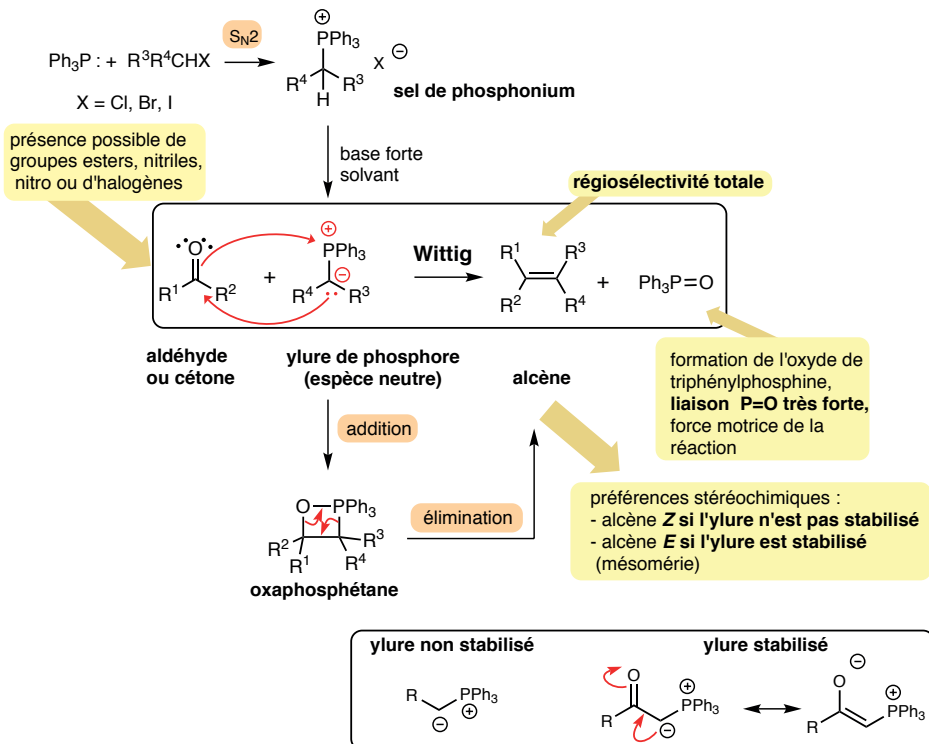
## Synthèse industrielle d'un antitumoral

Dans les cancers du sein hormonaux dépendants, les cellules des tumeurs comportent des récepteurs aux œstrogènes. Les œstrogènes pouvant favoriser la croissance de la tumeur, le tamoxifène est utilisé pour bloquer leur action. L'étape clé de la synthèse industrielle de cet antitumoral est l'addition d'un organomagnésien sur une cétone aromatique.



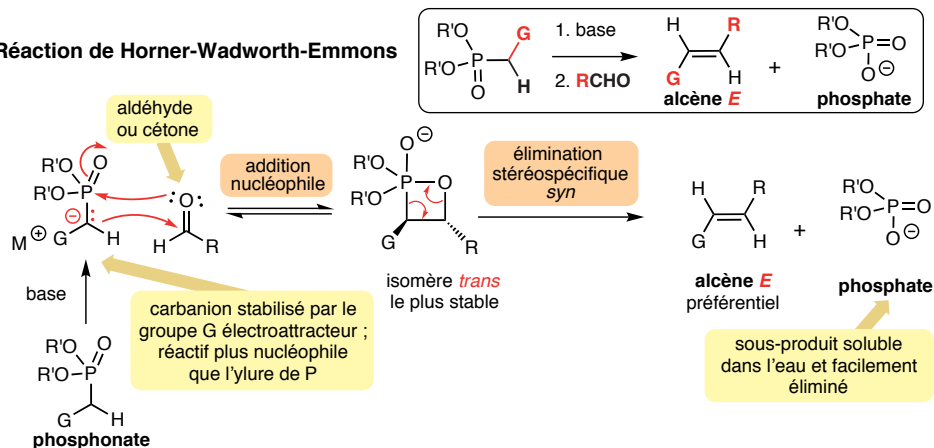
## La réaction de Wittig

La réaction de Wittig consiste en l'addition d'un ylure de phosphore sur un aldéhyde ou une cétone. En raison de la formation régiosélective d'une double liaison C=C, la réaction de Wittig est très utilisée en synthèse.



Une variante de la réaction de Wittig est la **réaction de Horner-Wadworth-Emmons** (« HWE ») dans laquelle les aldéhydes ou cétones réagissent avec un **carbanion en alpha d'un groupe phosphonate**. La réaction nécessite un carbanion stabilisé par un groupement électroattracteur. En conséquence elle est très utilisée pour la préparation d'esters  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés et d'autres systèmes conjugués. Les rendements sont en général plus élevés que ceux des réactions de Wittig avec des ylures stabilisés.

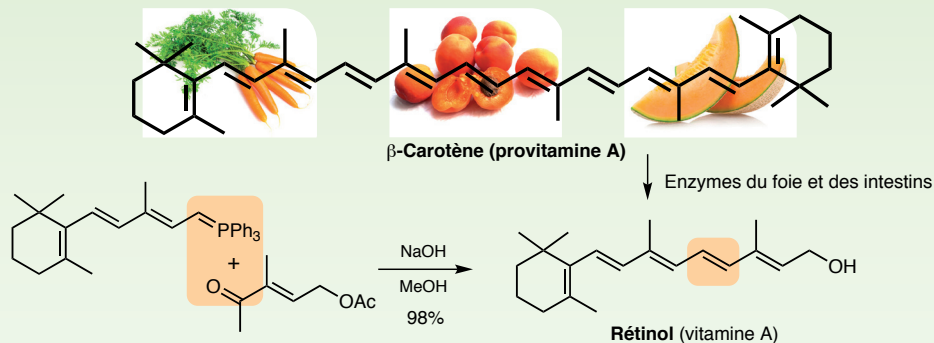
## Réaction de Horner-Wadworth-Emmons



## Synthèse industrielle (BASF) de la vitamine A

Le rétinol est l'une des formes de vitamine A, première vitamine à être découverte (1913). Il joue un rôle important dans la vision, dans le système immunitaire et intervient dans le développement et le renouvellement des cellules. Si les viandes et produits laitiers apportent directement à l'organisme la vitamine A, certains fruits et légumes contiennent du bêta carotène (« provitamine A ») qui est transformé *in vivo* en vitamine A.

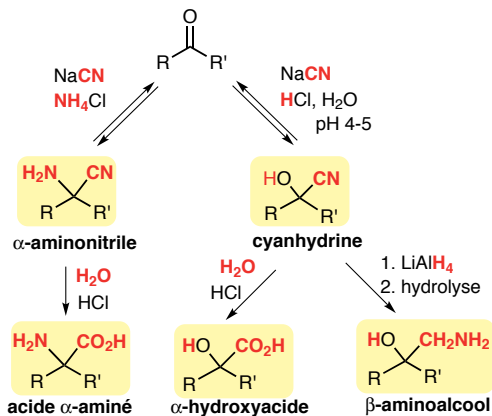
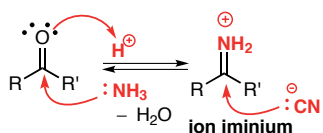
Les besoins en vitamine A sont nombreux et variés : compléments alimentaires (d'après l'OMS des millions d'enfants souffrent de carence), principe actif de produits cosmétiques contre le vieillissement cutané par exemple. BASF dès 1956 a mis au point une synthèse de plusieurs centaines de tonnes de rétinol basée sur la réaction de Wittig.



Les aldéhydes et les cétones réagissent avec le cyanure d'hydrogène (HCN), acide faible ( $pK_a \text{ HCN}/\text{NC}^- = 9,2$ ) pour conduire à des cyanhydrines ou hydroxynitriles, intermédiaires de synthèse importants. La réaction de Strecker est apparentée et permet la préparation d'acides  $\alpha$ -aminés.

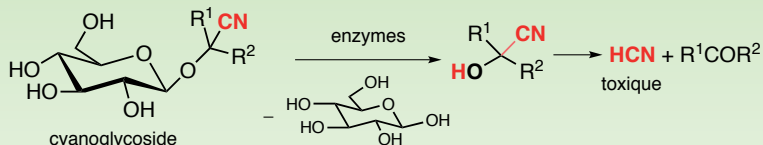
### ► Formation de composés bifonctionnels

**Réaction de Strecker :** synthèse d'acides  $\alpha$ -aminés à partir de dérivés carbonylés.



Une cyanhydrine est en équilibre dans l'eau avec le dérivé carbonylé correspondant. En milieu alcalin, l'équilibre est complètement déplacé vers l'aldéhyde ou la cétone.

### Cyanhydrines et toxicité de plantes



Manioc (Tapioca)

Les racines de manioc, comme les fleurs et feuilles d'hortensias ou les noyaux de fruits (abricots par exemple), contiennent des cyanoglycosides. Ceux-ci deviennent toxiques lorsqu'ils sont ingérés, les enzymes les dégradant en acide cyanhydrique et cétone via la cyanhydrine correspondante. La nécessité de détoxifier constitue l'une des préoccupations majeures de tout procédé de transformation du manioc tant pour l'alimentation humaine qu'animale.



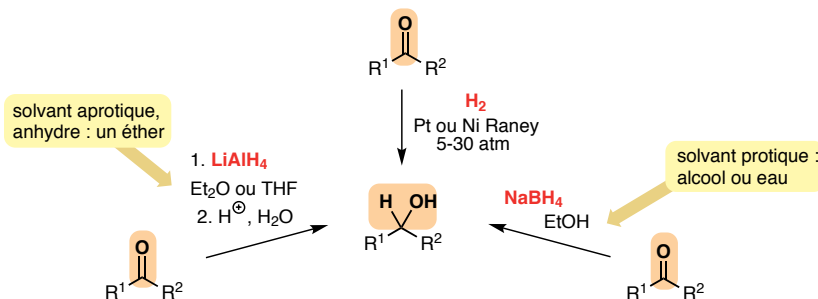
Hortensia

# Les réductions des aldéhydes et des cétones

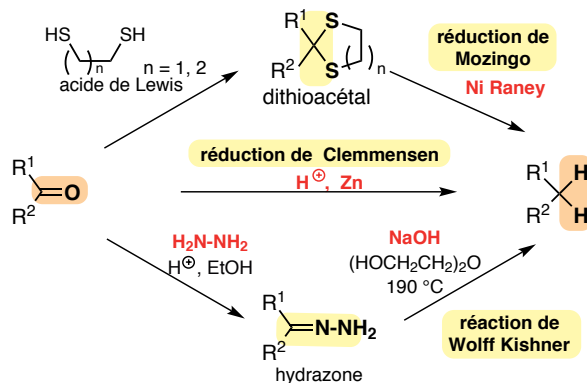
La réduction des aldéhydes/cétones transforme :

- le groupe carbonyle en alcools primaires/secondaires. L'hydrogénation catalytique est la méthode la plus utilisée industriellement. Ainsi par exemple, l'isopropanol (solvant) est obtenu par réduction de l'acétone.
- le carbonyle C=O en groupe méthylère via un intermédiaire dithiane ou hydrazone le plus souvent.

## ➤ Réduction du carbonyle en alcool



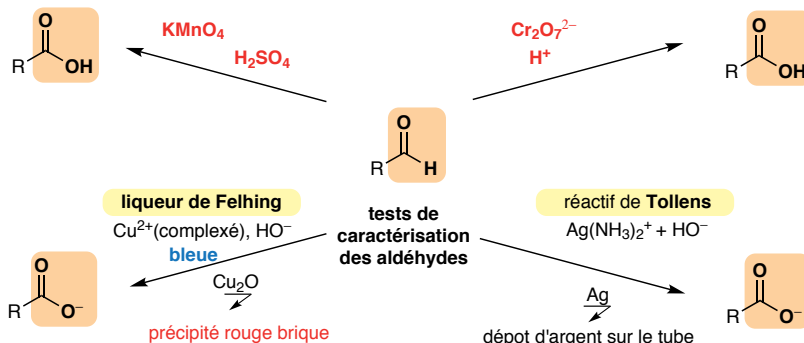
## ➤ Réduction du carbonyle en groupe méthylène $CH_2$



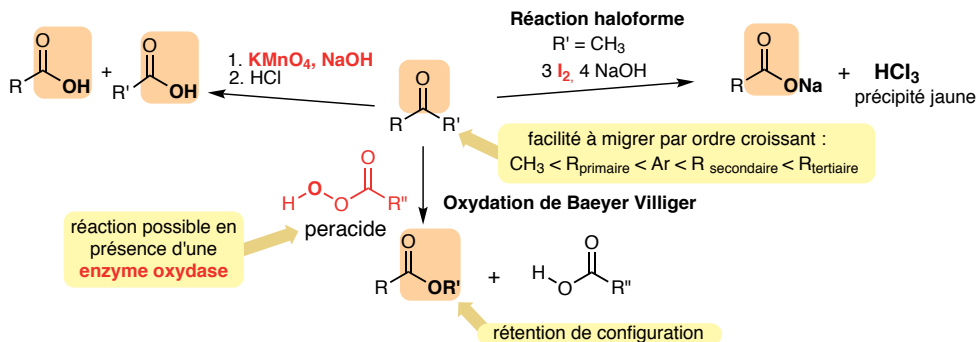
L'hydrazine est un réducteur apprécié pour ses produits d'oxydation :  $H_2O$  et  $N_2$ . Premier propérgol d'avion à réaction, l'hydrazine est utilisée dans les fusées.

Les aldéhydes et cétones se différencient nettement lors de leurs réactions d'oxydation.

**Les aldéhydes s'oxydent très facilement** en acides carboxyliques sans modification de la chaîne carbonée. La réaction a lieu également au contact du dioxygène de l'air.



L'oxydation des cétones, lorsqu'elle n'est pas totale, se traduit par l'insertion d'un oxygène entre le carbonyle et un groupe R.



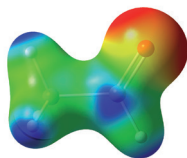
Une méthode efficace de préparation du chloroforme est la réaction haloforme. Ce composé toxique mais excellent solvant est aussi un anesthésiant. Celui-ci a été utilisé pendant près d'un siècle. La reine Victoria l'a expérimenté lors de l'accouchement de ses huitième et neuvième enfants (1853, 1857) lançant la mode de « l'accouchement à la reine ».

Portrait de la reine Victoria d'Angleterre et de sa famille en 1849.

# La tautomérie céto-énolique

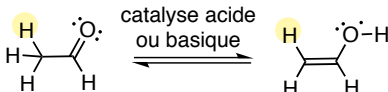
## ► Un équilibre entre les formes céto et énol

En solution, un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone) possédant un H en  $\alpha$  du C=O est en équilibre avec la forme énol :



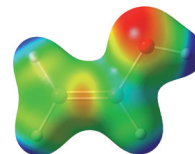
potentiel électrostatique de l'éthanal

région bleue : pauvre en électrons



forme céto

forme énol

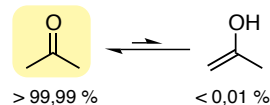


potentiel électrostatique de l'énol de l'éthanal

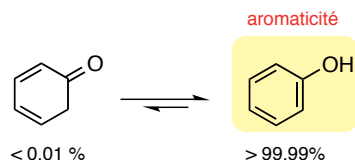
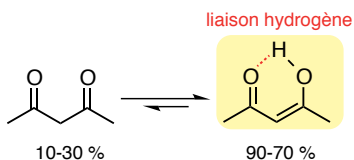
régions jaune et rouge : riches en électrons

## ► La stabilité de l'énol déplace l'équilibre

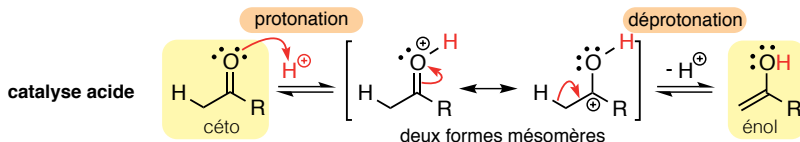
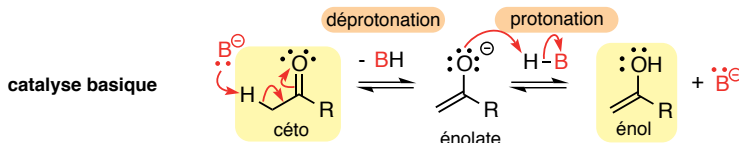
En général, la forme céto est largement prépondérante :



Exemples d'énols stabilisés :

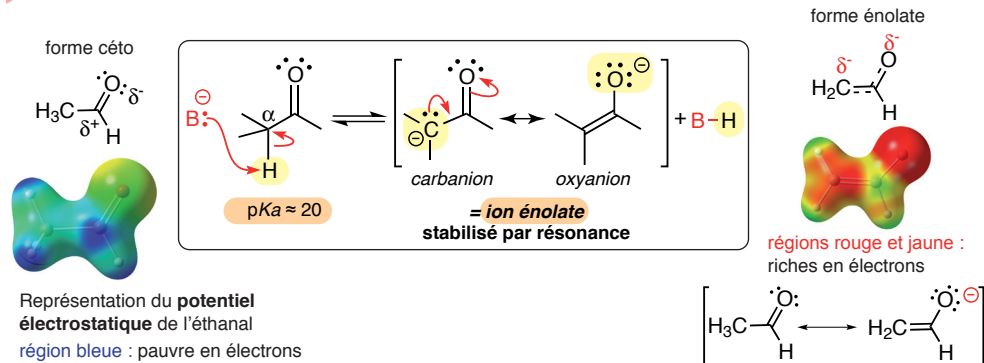


## ► Formation des énols

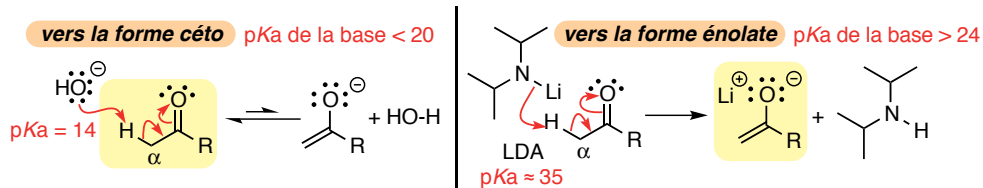


# 126 L'acidité en alpha du carbonyle

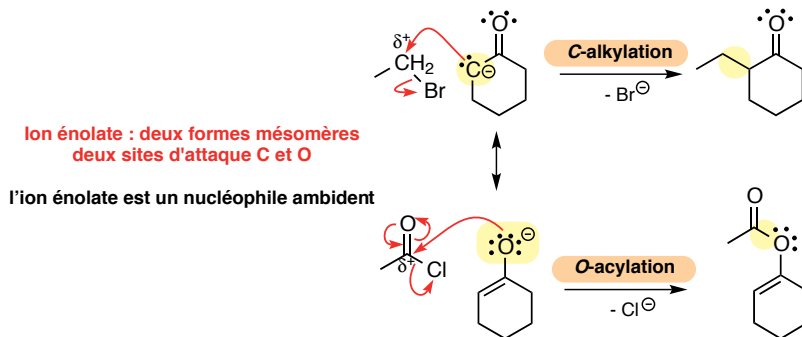
► Un H en  $\alpha$  d'un C=O est acide :



► Un équilibre acide-base déplacé en fonction du  $\text{pK}_a$  de la base

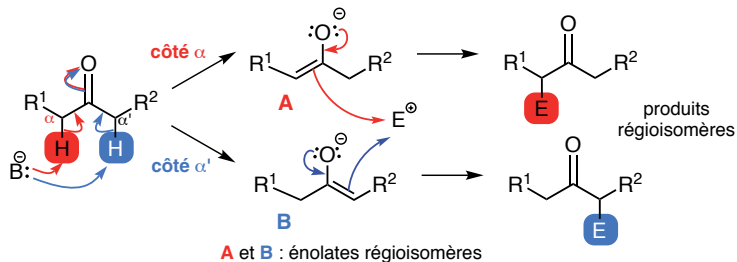


► Réactivité de l'ion énolate : deux sites d'attaque



# La régiosélectivité de l'énolisation 127

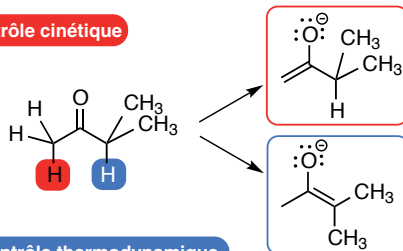
Avec les cétones dissymétriques, deux énolates régioisomères, **A** et **B**, peuvent être formés par déprotonation. Selon les substrats et les conditions opératoires utilisés, il est souvent possible de contrôler la régiochimie de formation de l'énolate et de former majoritairement l'un des produits.



## ► La régiosélectivité de l'énolisation dépend :

des vitesses relatives  
des deux réactions :

**Contrôle cinétique**



réaction plus rapide  
du côté le moins encombré  
↓  
énolate cinétique

énolate plus stable  
double liaison plus substituée  
↓  
énolate thermodynamique

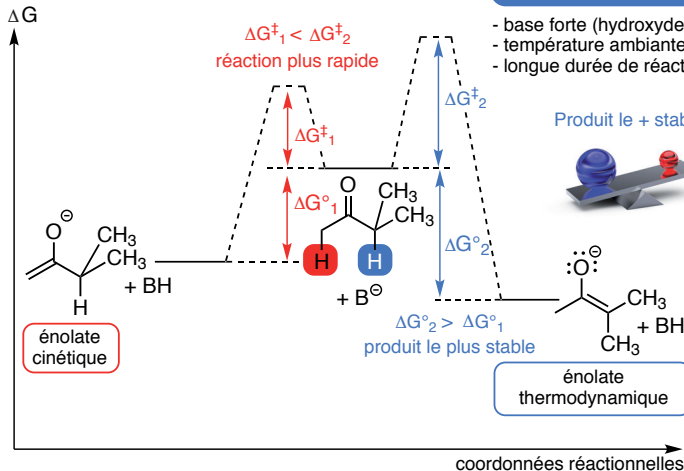
de la stabilité  
des énolates formés :

**Contrôle thermodynamique**

### Contrôle cinétique

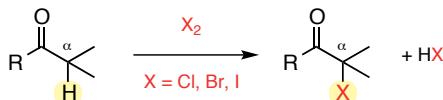
- base très forte et non nucléophile (LDA)
- basse température
- courte durée de réaction
- excès de base

Réaction la + rapide

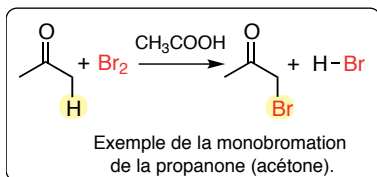


# 128 L'halogénéation en alpha du carbonyle

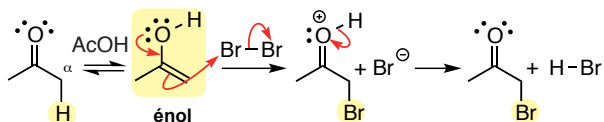
Les aldéhydes et cétones peuvent être halogénés en position  $\alpha$  du C=O :



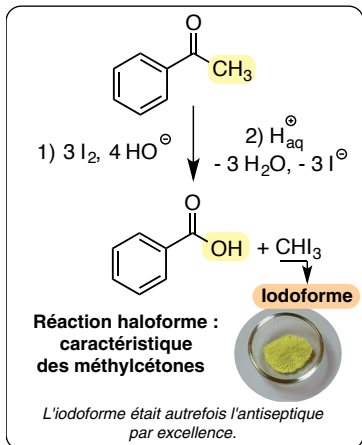
## ► Milieu acide → monohalogénéation



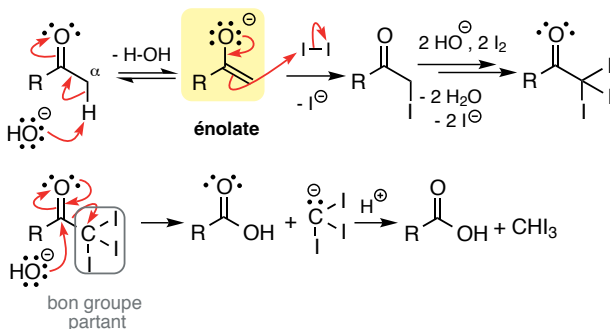
mécanisme via l'énol



## ► Milieu basique → polyhalogénéation



mécanisme via l'énolate



## ► Pourquoi cette différence ?

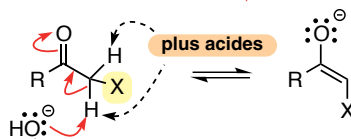
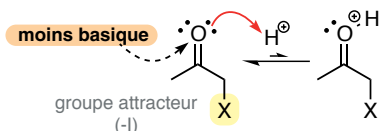
Milieu acide : énol

L'oxygène du composé monohalogéné est moins basique que celui du produit initial.

Milieu basique : énolate

Les hydrogènes en  $\alpha$  du composé monohalogéné sont plus acides que ceux du produit initial.

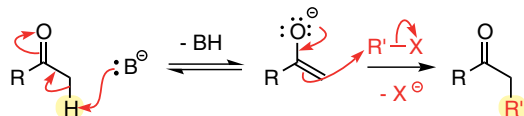
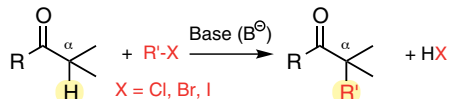
L'halogène ralentit la réaction  $\rightleftharpoons$  monohalogénéation    L'halogène accélère la réaction  $\rightleftharpoons$  polyhalogénéation



# L'alkylation en alpha du carbonyle 129

Les aldéhydes et cétones peuvent être alkylés en position  $\alpha$  du C=O.

Cette réaction permet de former une nouvelle liaison C-C.



Réaction en deux étapes :

- 1) Formation de l'énolate par déprotonation
- 2) Réaction avec un dérivé halogéné électrophile

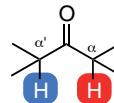
Pour une réaction efficace, il faut :

Choisir un électrophile très réactif

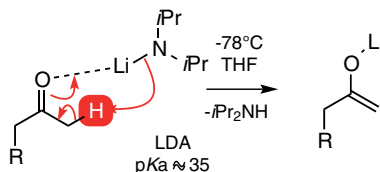


Contrôler la régiosélectivité

Si le composé carbonylé possède plusieurs protons en  $\alpha$  et  $\alpha'$  du CO en choisissant des conditions conduisant à l'énolate **cinétique** ou **thermodynamique**

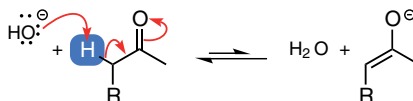


énolate **cinétique**  
base très forte ( $pK_a > 24$ )  
basse température



énolate cinétique  
(côté moins encombré)

énolate **thermodynamique**  
base forte  
température ambiante



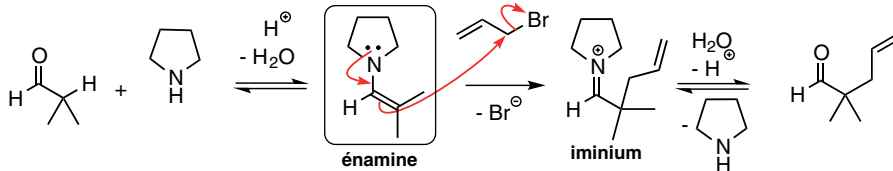
énolate thermodynamique  
(le plus stable)

Contrôler les polyalkylations

Éviter l'**autocondensation** = réaction d'aldolisation

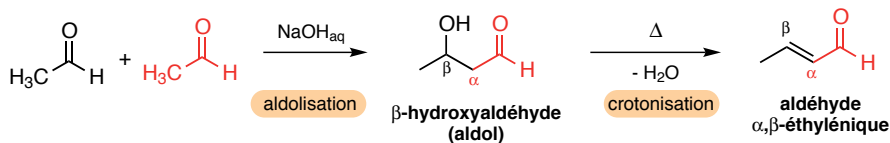
difficile à contrôler avec les aldéhydes

⇒ utilisation d'une **énamine**  
= équivalent neutre d'un énolate



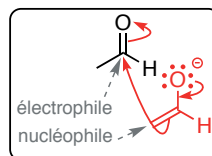
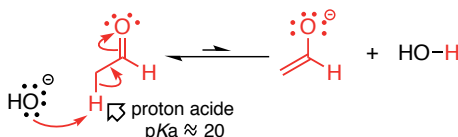
# 130 L'aldolisation

L'addition nucléophile d'un énolate sur un dérivé carbonyle conduit par formation d'une nouvelle liaison C-C à l'obtention d'un composé carbonyle  $\beta$ -hydroxylé (aldol), motif structural important tant en chimie qu'en biochimie. Cette réaction, appelée aldolisation, est souvent suivie d'une déshydratation, nommée crotonisation.

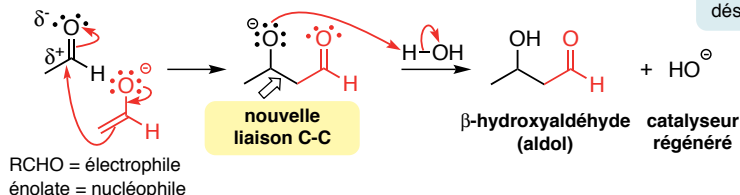


## ► Mécanisme de la condensation aldolique en milieu basique

### 1. Formation de l'énolate



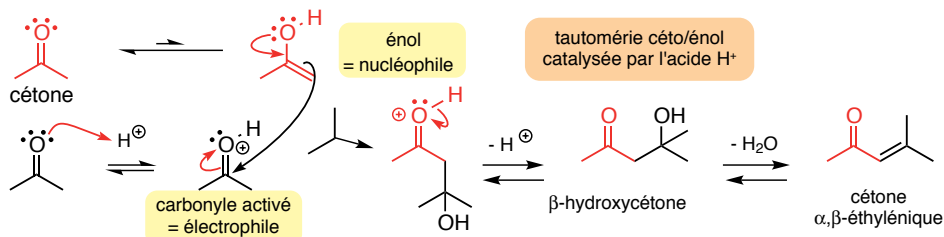
### 2. Addition nucléophile de l'énolate sur le C=O d'une seconde molécule



Pour isoler l'aldol, la concentration en base doit rester faible et la température doit être contrôlée ( $< 5-10^\circ\text{C}$ ). Dans le cas contraire, l'aldol se déshydrate (crotonisation).

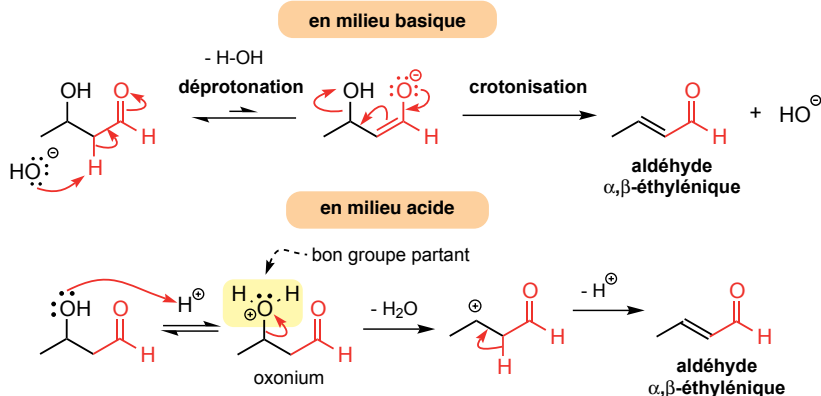
## ► La condensation aldolique en milieu acide

La réaction d'aldolisation peut être réalisée en milieu acide. Elle implique, dans ce cas, l'addition nucléophile d'un énol sur la cétone protonée (ion oxonium)



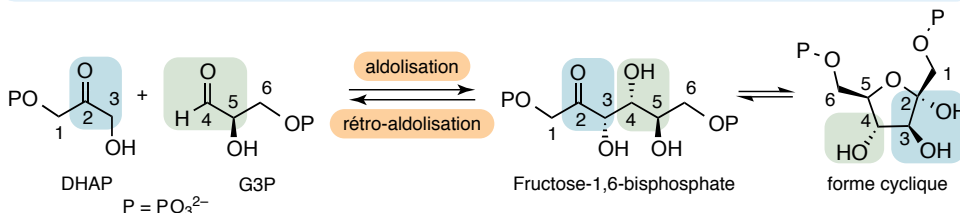
### La crotonisation

L'aldol se déshydrate facilement pour former un composé carbonylé  $\alpha,\beta$ -éthylénique. Cette déshydratation est appelée réaction de **crotonisation**. Elle peut être réalisée en milieu acide ou basique. Dans ce dernier cas, l'élimination est de type  $E1_{BC}$ .  $HO^-$  est ici un groupe partant car la structure formée est stabilisée par mésomérie.



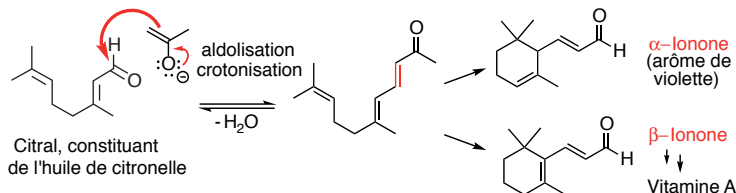
### L'aldolisation en biochimie

La réaction d'aldolisation joue un rôle clé dans la glycolyse. La réaction de coupure du fructose 1,6-bisphosphate en glycéraldéhyde-3-phosphate (G3P) et en dihydroacétonéphosphate (DHAP) est une rétro-aldolisation (réaction inverse de l'aldolisation) catalysée par les aldolases.



### Un exemple d'aldolisation industrielle

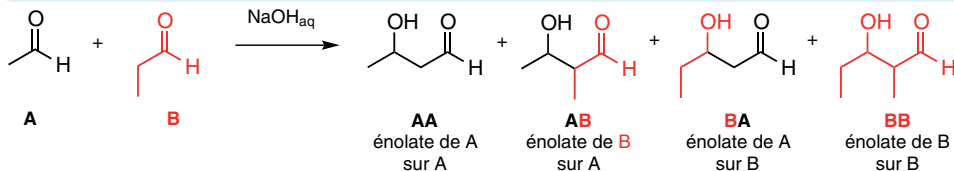
L'étape clé de la synthèse industrielle des  $\alpha$ - et  $\beta$ -ionones à partir du citral et de l'acétone est une aldolisation croisée suivie d'une crotonisation.



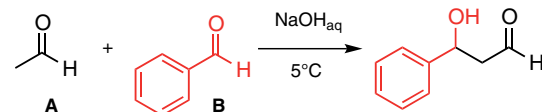
Citronnelle

## L'aldolisation croisée

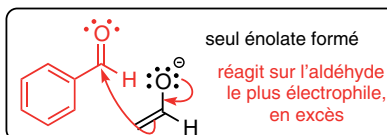
Lorsque l'aldolisation met en présence deux dérivés carbonyles énolisables différents (aldolisation croisée), un problème de sélectivité est rencontré :



## ▶ Un seul partenaire est énolisable



ajouté lentement  
aldéhyde non énolisable et plus réactif

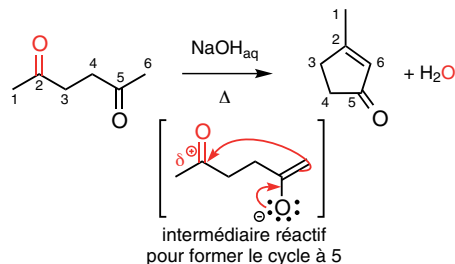


Un seul aldol sera formé si un aldéhyde énolisable **A** est mis en réaction avec un aldéhyde **B** non énolisable en excès. Ainsi, dès que l'énolate de **A** est formé, il réagit préférentiellement avec **B**.

## ▶ L'aldolisation intramoléculaire

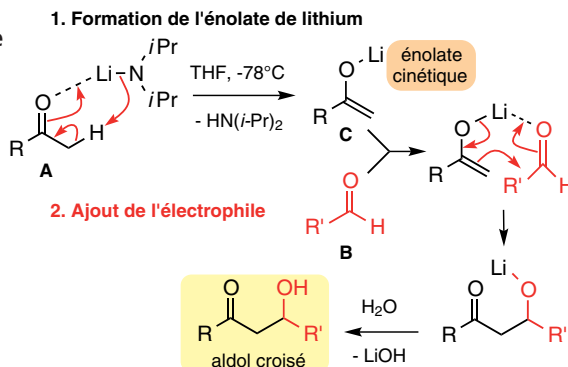
Avec les dicétones, une aldolisation intramoléculaire peut avoir lieu, l'un des carbonyles conduisant à l'énolate, l'autre fournissant le carbone électrophile.

Elle sera facile à réaliser si le cycle formé lors de la réaction comporte 5 ou 6 chaînons, orientant ainsi la formation de l'énolate.

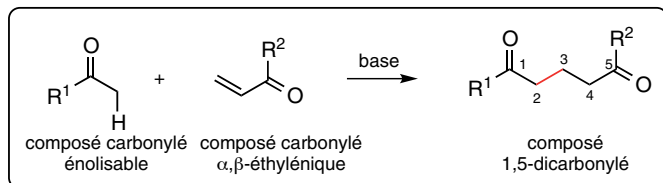


## ▶ Utilisation des énolates cinétiques pour contrôler l'aldolisation croisée

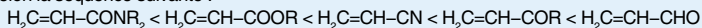
L'utilisation d'énolates de lithium, assez stables pour être préparés avec de bons rendements, permet de contrôler la réaction d'aldolisation croisée.



Les ions énolates peuvent s'additionner de façon conjuguée (addition 1,4) sur les aldéhydes ou cétones  $\alpha,\beta$ -éthyléniques pour conduire à des composés 1,5-dicarbonylés. Cette réaction d'addition nucléophile ( $A_N$ ) est couramment appelée « réaction de Michael » (Arthur Michael, 1853-1942).



La réaction de Michael peut être catalysée par un acide ou une base. La réactivité des accepteurs de Michael croît en général selon la séquence suivante :



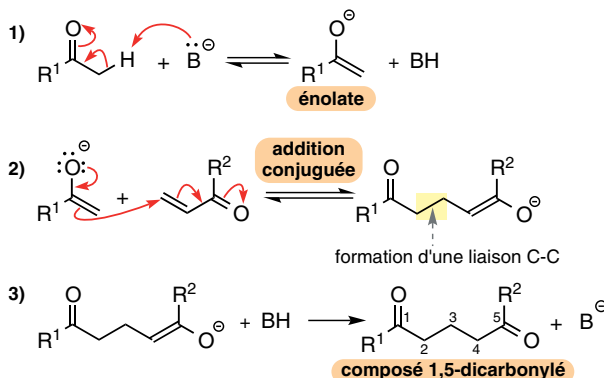
### La réaction en milieu basique

La réaction procède de la façon suivante :

**1) Formation de l'ion énolate** par réaction d'un dérivé carbonyle énolisable avec une base [pyridine ou éthanolate de sodium (EtONa) par exemple].

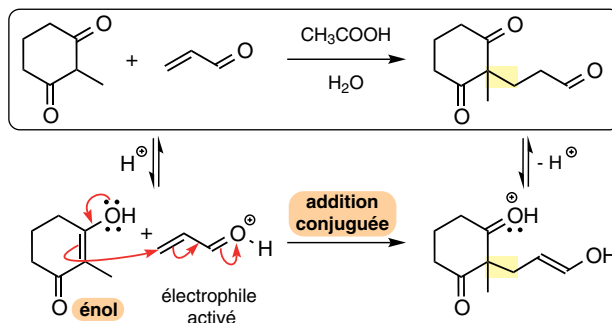
**2) Addition conjuguée** de l'énolate (nucléophile) au dérivé carbonyle  $\alpha,\beta$ -éthylénique (électrophile appelé « accepteur de Michael »).

**3) Protonation de l'adduit** et récupération de la base en fin de réaction. Celle-ci peut donc être utilisée en quantité catalytique.



### La réaction en milieu acide

L'addition de Michael peut également être réalisée en milieu acide. Dans ce cas, le partenaire nucléophile est l'énol. Il s'additionne sur le composé carbonyle  $\alpha,\beta$ -éthylénique activé par protonation.



# 133 L'annélation de Robinson

Dans une addition de Michael, lorsque le dérivé carbonyle  $\alpha,\beta$ -éthylénique possède deux atomes d'hydrogène en  $\alpha'$  du groupe carbonyle, le produit d'addition de Michael peut être engagé dans une réaction d'aldolisation intramoléculaire. Après crotonisation, un composé cyclique de type cyclohexénone est isolé. L'ensemble de cette transformation est appelé **annélation de Robinson**.

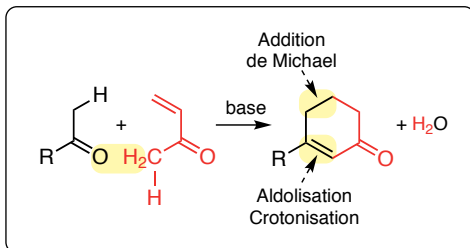


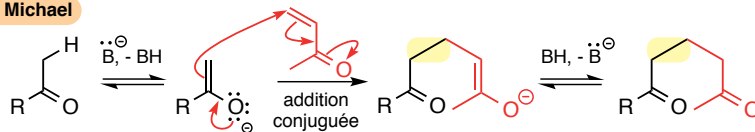
Schéma général de l'annélation de Robinson

**Robert Robinson**  
(1886-1975),  
prix Nobel de Chimie  
en 1947 pour ses  
recherches sur les  
substances naturelles  
ayant une importance  
biologique, notamment  
les alcaloïdes.

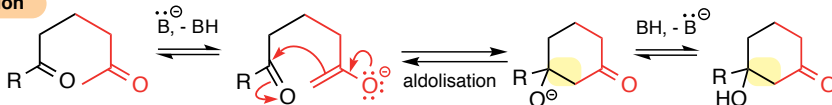


L'annélation de Robinson se déroule en trois étapes clé :

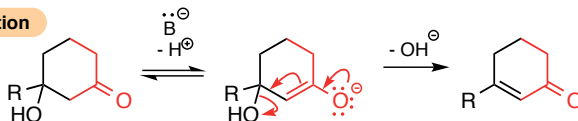
### 1) Addition de Michael



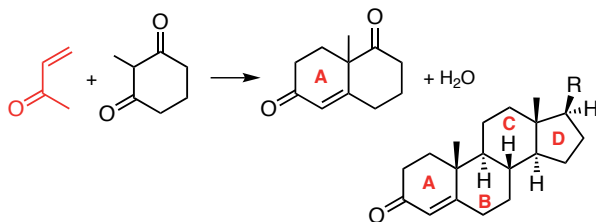
### 2) Aldolisation



### 3) Crotonisation



Cette réaction permet de synthétiser les cycles A et B du squelette des stéroïdes.





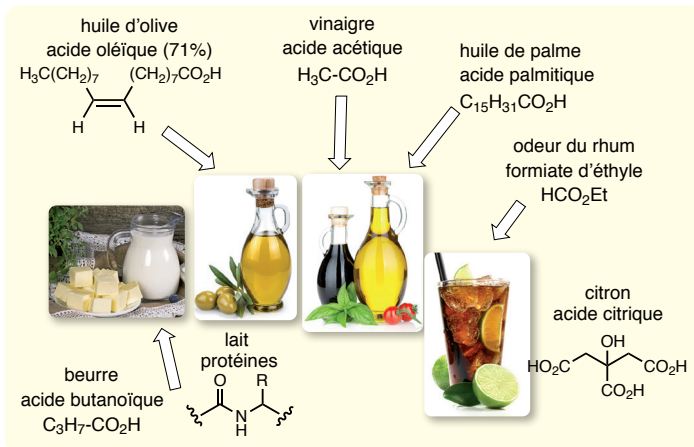
**10**

**Les fonctions trivalentes**

# 134 Les fonctions trivalentes : généralités

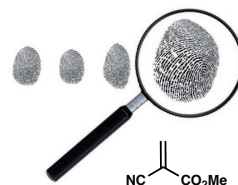
Les fonctions trivalentes, acides carboxyliques  $\text{RCOOH}$ , esters  $\text{RCOOR}'$ , amides  $\text{RCONR}''$ , nitriles  $\text{RCN}$ , sont très répandues dans le milieu naturel et très largement utilisées (principes actifs de médicaments, protéines, cosmétiques, industrie alimentaire, solvants, biodiesel, polymères par exemple).

## À table :



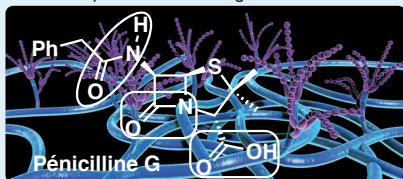
## En criminalistique :

détection des empreintes digitales avec le cyanoacrylate de méthyle.

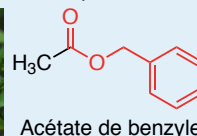


## Pour se soigner :

La **pénicilline**, toxine synthétisée par certaines espèces de moisissures du genre *Penicillium* est inoffensive pour l'homme. Par contre, elle tue les bactéries qui infectent un organisme vivant.



L'**acétate de benzyle** constitue l'odeur de tête du jasmin. Il est présent dans l'huile essentielle (environ 20 % de l'absolue de jasmin). Utilisé en parfumerie, cosmétique, il trouve de nombreuses applications dans l'industrie chimique.

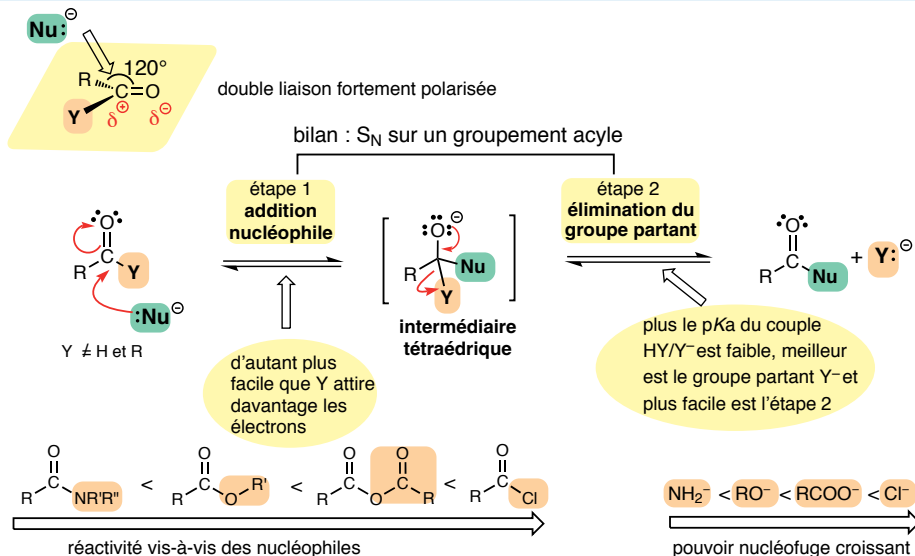


## ► Nomenclature des fonctions trivalentes

|                 |                    |                        |           |                      |                            |
|-----------------|--------------------|------------------------|-----------|----------------------|----------------------------|
|                 |                    |                        |           |                      |                            |
| <b>Fonction</b> | acide carboxylique | ester                  | amide     | halogénure d'acyle   | anhydride d'acides         |
| <b>Préfixe</b>  | carboxy            | alcoycarbonyl          | carbamoyl | -                    | -                          |
| <b>Suffixe</b>  | acide ...oïque     | oate d'alkyle, d'aryle | amide     | halogénure d'...oyle | anhydride d'acide ...oïque |

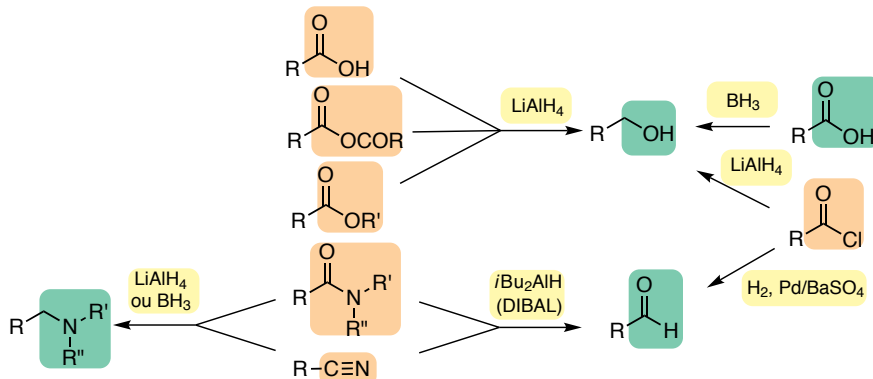
### ▶ Réactivité vis-à-vis des nucléophiles

Par réaction avec un nucléophile non carboné, le groupement fonctionnel RCOY est transformé en une nouvelle fonction trivalente. Le processus met en jeu une addition puis une élimination.



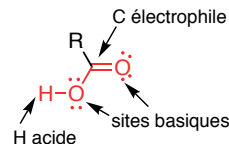
### ▶ Transformations des fonctions trivalentes par réduction

Selon le réducteur choisi, les fonctions trivalentes permettent d'accéder aux aldéhydes, aux alcools primaires ou aux amines. Les réactions sont toujours suivies d'une hydrolyse (à l'exception de la réduction par le dihydrogène).

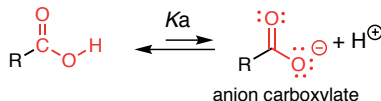


# 135 Les acides carboxyliques

Les acides carboxyliques constituent un très important groupe de composés. Ce sont des acides faibles, leur groupe fonctionnel n'étant que partiellement ionisé en solution aqueuse.



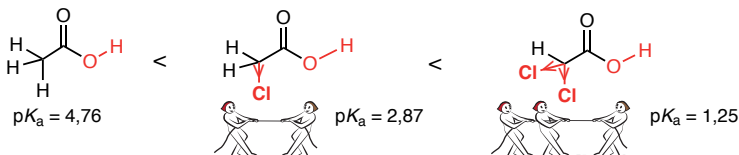
## Acidité



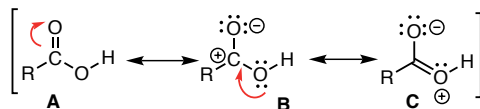
$$K_a = \frac{[\text{RCOO}^-][\text{H}^+]}{[\text{RCO}_2\text{H}]} \quad \text{p}K_a = -\log K_a$$

## Effets inductifs

Les substituants électroattracteurs augmentent l'acidité des acides carboxyliques. Les groupes électrodonneurs la diminuent. Cet effet s'atténue rapidement avec la distance.

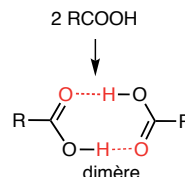
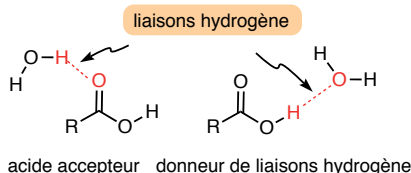


## Mésomérie



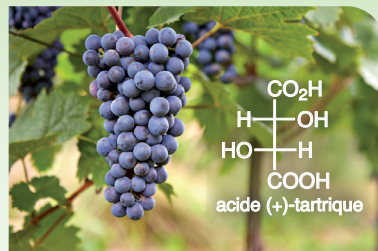
effet + M du OH  $\Rightarrow$   
atome de C moins électrophile  
que celui d'une cétone

## Liaisons hydrogène

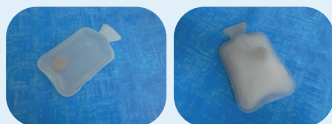
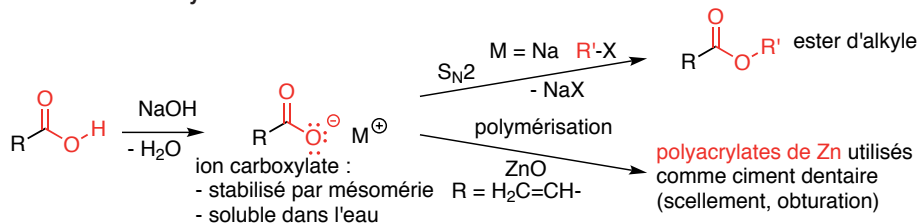


## Les « diamants du vin » : des cristaux de bistrartrate de potassium

L'acide tartrique, isolé pour la première fois en 1769, est un produit naturel présent dans de nombreux fruits dont le raisin. Principal acide du vin, il lui confère son acidité. En abaissant le pH lors de la fermentation du moût, il évite le développement de bactéries indésirables. Parfois, de petits cristaux de bistrartrate de potassium, « les diamants du vin », se forment sur le bouchon de liège des bouteilles. Louis Pasteur, en séparant manuellement les cristaux du sel de sodium et d'ammonium, fut le premier à isoler l'acide (+)-tartrique pur.



## ► Les anions carboxylates

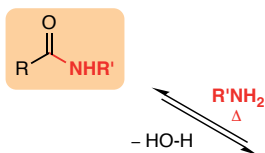


Chaufferettes réutilisables : écologique et non toxique, la chaufferette consiste en une poche contenant de l'acétate de sodium  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$  (en solution aqueuse sursaturée) et une pastille de métal. Lorsque le morceau de métal est torqué (bref « clic »), la cristallisation exothermique de l'acétate est induite. La température atteint  $54\text{ }^\circ\text{C}$ . Au bout de 30 à 45 min, tout l'acétate ayant cristallisé, la poche est froide. Chauffé dans l'eau bouillante, l'acétate de la poche reprend alors une forme liquide.

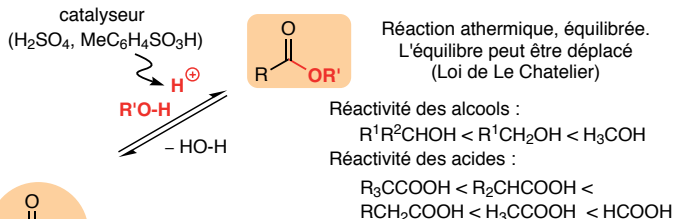
## ► La réactivité des acides carboxyliques

La réaction d'un nucléophile avec un acide carboxylique correspond globalement à une substitution nucléophile sur une fonction carbonyle ( $\text{C}=\text{O}$ ), résultant d'une addition nucléophile suivie d'une élimination :  $\text{RCOOH} + \text{NuH} \rightarrow \text{RCONU} + \text{H}_2\text{O}$ .

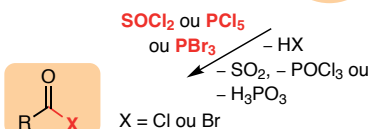
## Réaction avec les amines



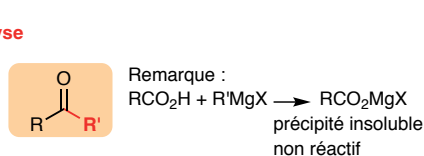
## Réaction avec les alcools (estérification)



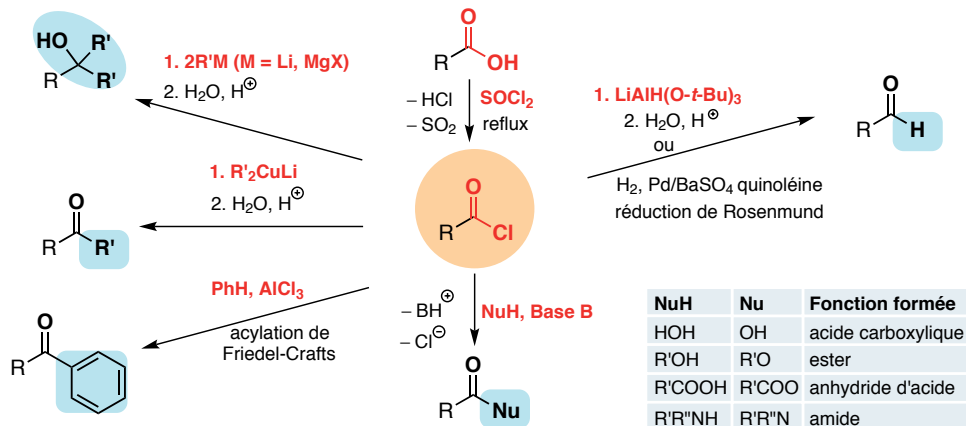
## Halogénéation



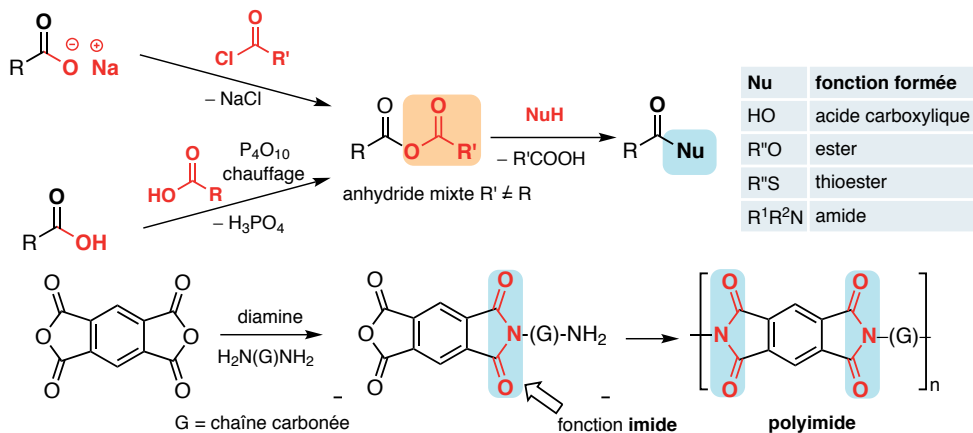
## Réaction des organométalliques



Parmi les fonctions trivalentes, les halogénures d'acyle sont les dérivés les plus réactifs vis-à-vis d'un nucléophile. Ils permettent l'accès, comme les anhydrides d'acides, aux autres fonctions trivalentes.



Les anhydrides peuvent être symétriques (RCO–O–COR) ou mixtes (RCO–O–COR'). Cette fonction est à la base de nombreuses applications industrielles (films, vernis, plastifiants...).



Les polyimides sont des matériaux légers, souples. Très résistants à la chaleur et aux produits chimiques, ils sont utilisés, par exemple, comme isolants électriques.

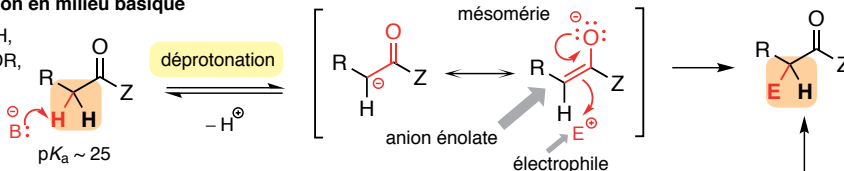
# La réactivité en position alpha du carboxyle

137

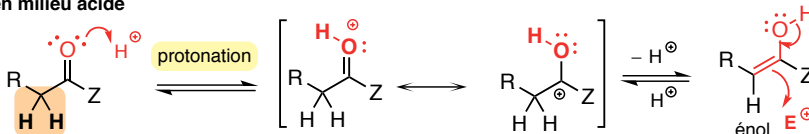
Les fonctions trivalentes, par leur effet électro attracteur, renforcent l'acidité de l'atome d'hydrogène en alpha ( $pK_a \sim 25$ ) du carbone fonctionnel. Celui-ci pourra être substitué par un réactif électrophile.

## Substitution en milieu basique

Z = Cl, OH,  
OR', OCOR,  
NR'<sub>2</sub>



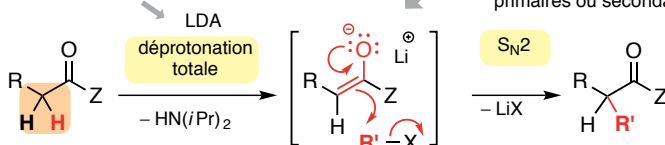
## Substitution en milieu acide



L'énol ou l'anion énolate qui se forme en milieu acide ou basique est l'intermédiaire clé des réactions d'alkylation (E = R) et d'halogénations (E = Cl, Br, I). Dans ces réactions, les acides, esters et nitriles sont moins réactifs que les halogénures d'acyle et anhydrides d'acide eux-mêmes moins réactifs que les cétones.

## Les réactions d'alkylation

base forte non nucléophile pour éviter les réactions de condensation

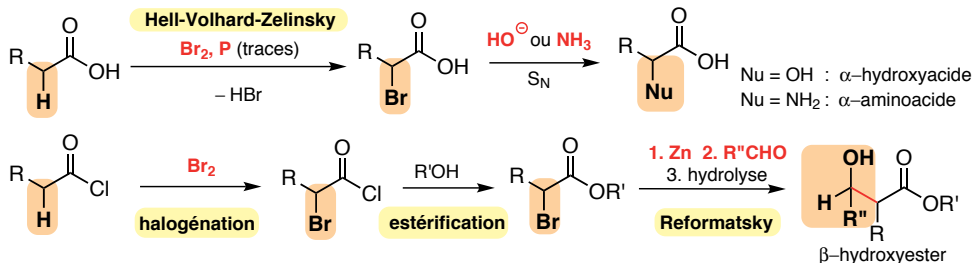


l'énolate est un bon nucléophile : il réagit avec les dérivés halogénés primaires ou secondaires

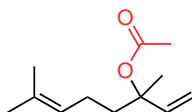
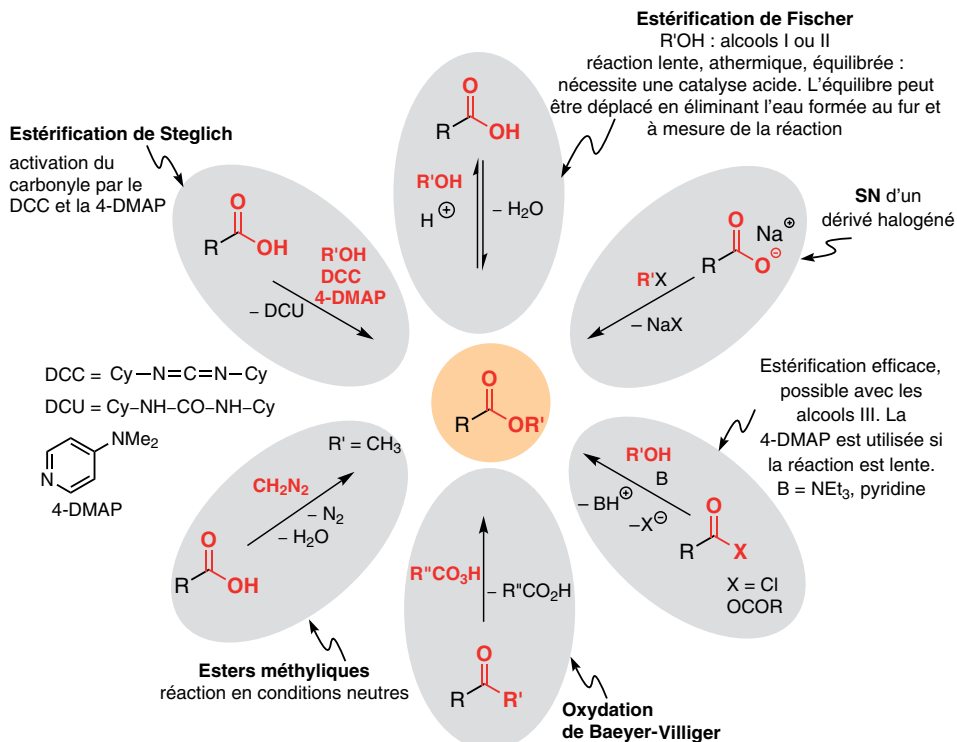
## Les réactions d'halogénéation

Les halogénations alpha de la fonction carboxyle des acides et de ses dérivés permettent d'accéder, via des substitutions nucléophiles à des composés bifonctionnels.

Les organozinciques, compatibles avec les esters et les nitriles car moins réactifs que les organomagnésiens ou organolithiens, s'additionnent aux aldéhydes et cétones (réaction de Reformatsky).



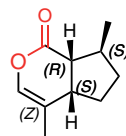
Les esters RCOOR' sont les dérivés les plus importants des acides carboxyliques. Ils sont largement répandus dans la nature (graisses, arômes de fruits, phéromones) et très utilisés dans l'industrie (polyesters). Leur préparation est le plus souvent réalisée à partir d'une autre fonction trivalente (addition nucléophile suivie d'élimination), plus rarement par oxydation d'un dérivé carbonylé (réarrangement de Baeyer Villiger).



Acétate de linalyle



L'acétate de linalyle est l'un des composés principaux de l'huile essentielle de lavande et de bergamote. Cette huile est le constituant majeur de l'Eau de Cologne développée au début du XVIII<sup>e</sup> siècle en Allemagne. Un thé bien connu, l'Earl Grey, doit son goût particulier à l'arôme de bergamote.



Népetalactone

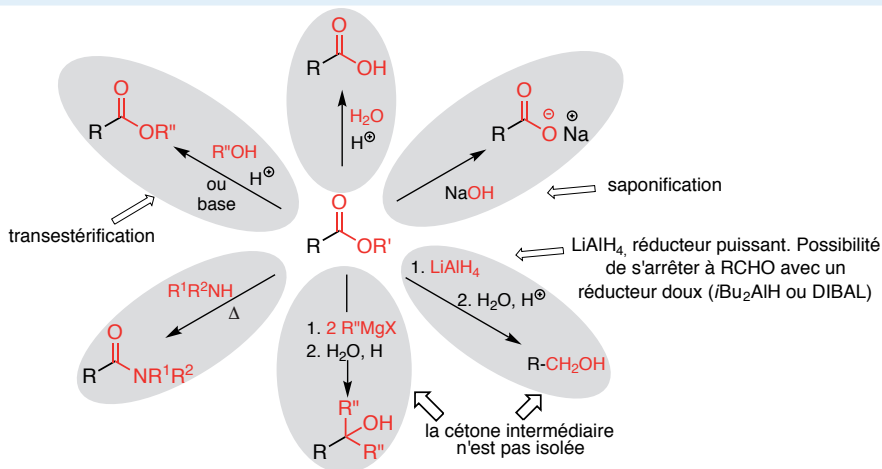


Les esters cycliques sont appelés « lactones ». La cataire (*Nepeta cataria*) contient une lactone qui agit comme répulsif d'insectes et comme appât pour félins. Elle provoque chez le chat un effet euphorisant ou excitant.

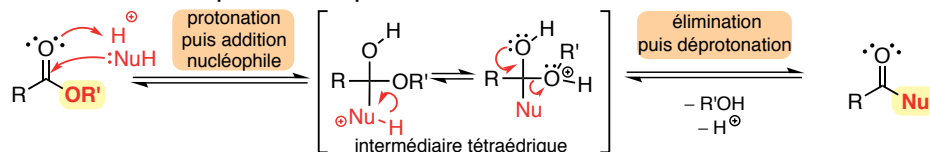
# Les réactions des nucléophiles sur les esters

139

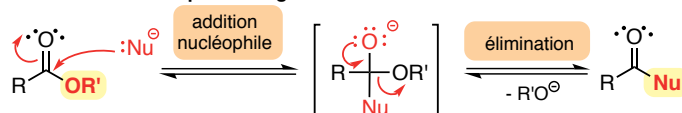
Les réactions des esters avec les nucléophiles sont comparables à celles des chlorures d'acyle et des anhydrides d'acides avec toutefois une réactivité moindre. Elles nécessitent souvent une catalyse par un acide ou une base. La réduction des esters conduit à un alcool primaire ou un aldéhyde selon l'hydruire utilisé. La réaction des organomagnésiens transforme les esters en alcools tertiaires.



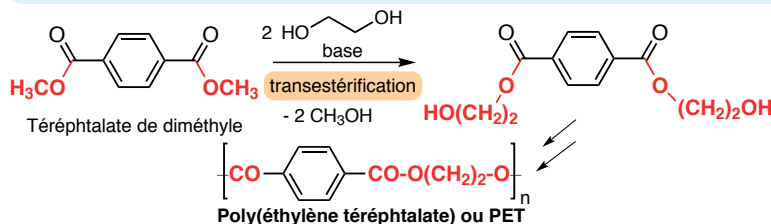
## Réaction avec un nucléophile neutre en présence d'un acide



## Réaction avec un nucléophile chargé



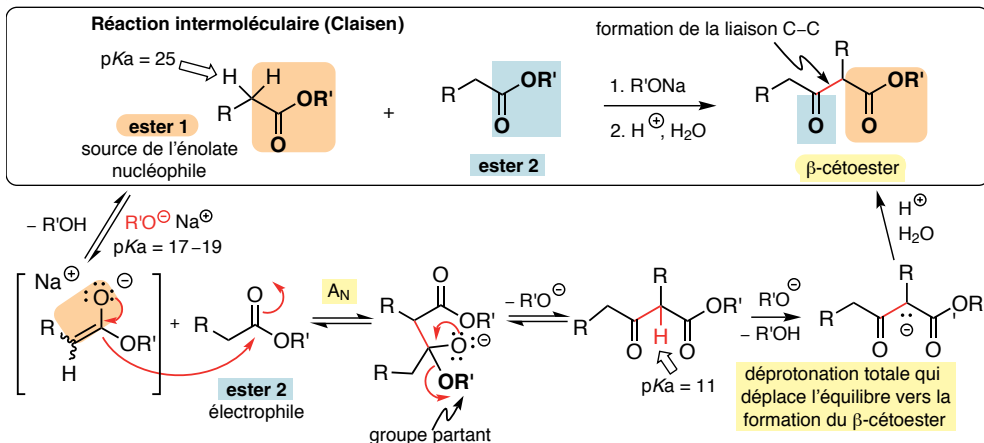
Le poly(éthylène téréphtalate) est un plastique bien connu. On le trouve notamment dans les bouteilles pour boissons non alcoolisées et dans les barquettes pour la nourriture à réchauffer ou à congeler. La première étape de l'une des méthodes de préparation de ce polymère est une transestérification du téréphtalate de diméthyle par l'éthylène glycol.



# 140 Les réactions de condensation des esters

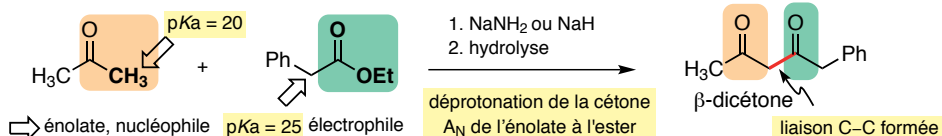
En milieu basique, lorsque la déprotonation en  $\alpha$  d'un ester n'est pas totale, l'énolate formé (nucléophile) peut s'additionner sur une autre molécule d'ester (électrophile) pour fournir un  $\beta$ -cétoster. Cette réaction est appelée « condensation de Claisen » lorsque la réaction est intermoléculaire, « cyclisation de Dieckmann » lorsqu'elle est intramoléculaire.

## ► Réaction de deux esters



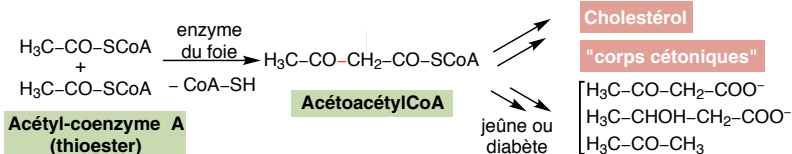
## ► Condensation d'un ester et d'une cétone

Les protons en  $\alpha$  d'une cétone étant plus acides ( $\text{pK}_a = 20$ ) que ceux en  $\alpha$  d'un ester, il est possible d'additionner un énolate de cétone sur un ester. Cette variante de la réaction de Claisen permet d'accéder à des  $\beta$ -dicétones.



## ► Une réaction de Claisen *in vivo*

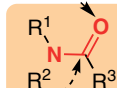
L'acétyl-coenzyme A est un thioester de l'acide acétique et du coenzyme-A. La première étape de la production du cholestérol dans le foie ou bien de « corps cétoniques » en cas de jeûne ou de diabète est une condensation de Claisen, catalysée par une enzyme.



## Les synthèses et propriétés des amides

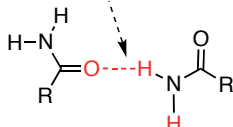
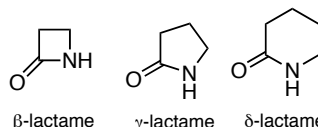
Carbone moins électrophile que celui des fonctions acides et dérivés  
Fonction stable chimiquement

Pôle nucléophile

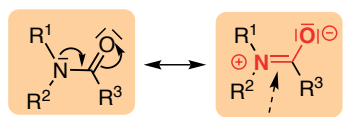
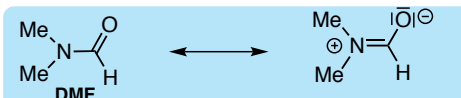


$R^1 = R^2 = H$  : amide **primaire**  
 $R^1 = H, R^2 = \text{alkyle}$  : amide **secondaire**  
 $R^1 = R^2 = \text{alkyle}$  : amide **tertiaire**

Les amides primaires et secondaires forment entre eux des **liaisons hydrogène**

Les amides cycliques = **lactames**

Contrairement aux amines, les amides ne sont pas basiques : le doublet de l'azote est délocalisé sur le carbonyle. Les amides sont polaires : la forme limite chargée contribue largement à leurs propriétés.

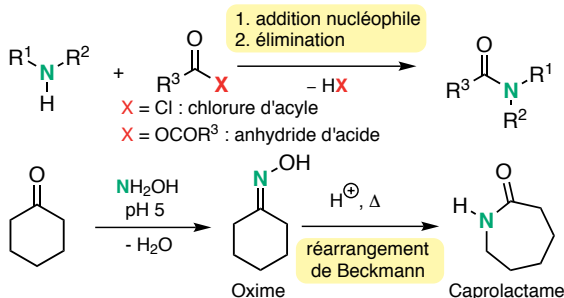
Caractère de **liaison double** marquéLe DMF : un solvant de choix pour les  $S_N2$ .

Polaire, aprotique, le DMF solvate les cations mais pas les anions dont il augmente la nucléophilie.

## ▶ La synthèse des amides

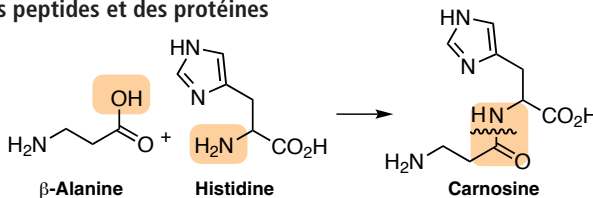


Le caprolactame sert à la production du nylon P6, l'un des polyamides les plus connus, utilisé ici pour un filet de pêche.



## ▶ La liaison peptidique à la base des peptides et des protéines

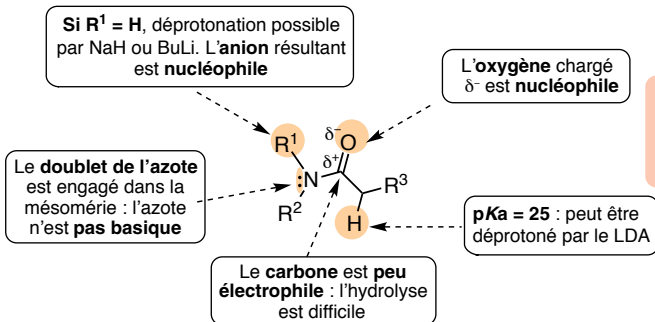
Lorsque la fonction acide d'un acide aminé réagit avec l'amine d'un deuxième acide aminé, il se forme un amide et la liaison créée s'appelle liaison peptidique. Cette liaison est un élément structurant des peptides et des protéines en général (Fiches 156 et 157).



La carnosine, dipeptide formé à partir de la  $\beta$ -alanine et de l'histidine, est présente en concentration élevée dans les muscles et le cerveau. Elle a des propriétés anti-oxydantes.

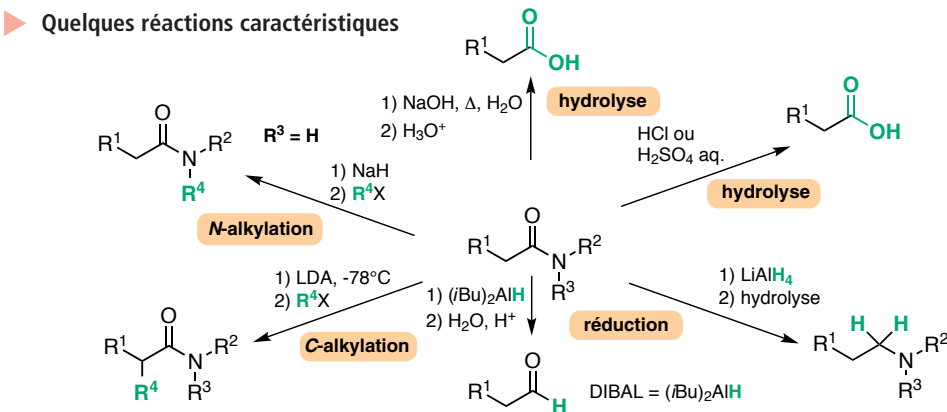
# 142 La réactivité des amides

## ► Structure et réactivité des amides

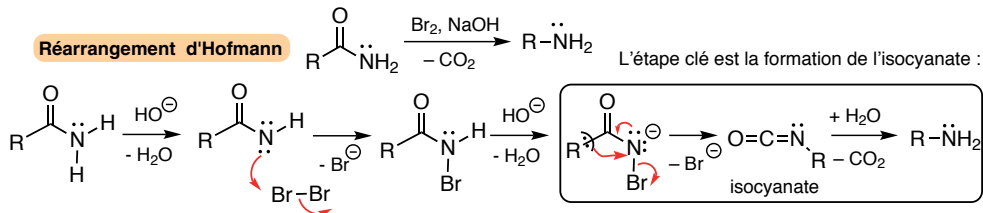


**!** Ne pas confondre avec une amine ! La mésomérie du doublet de l'azote modifie complètement les propriétés chimiques par rapport aux amines, basiques et nucléophiles.

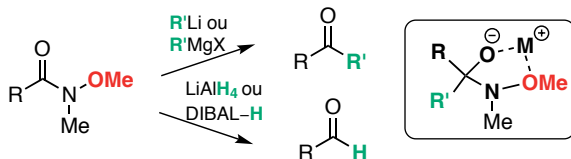
## ► Quelques réactions caractéristiques



### Réarrangement d'Hofmann

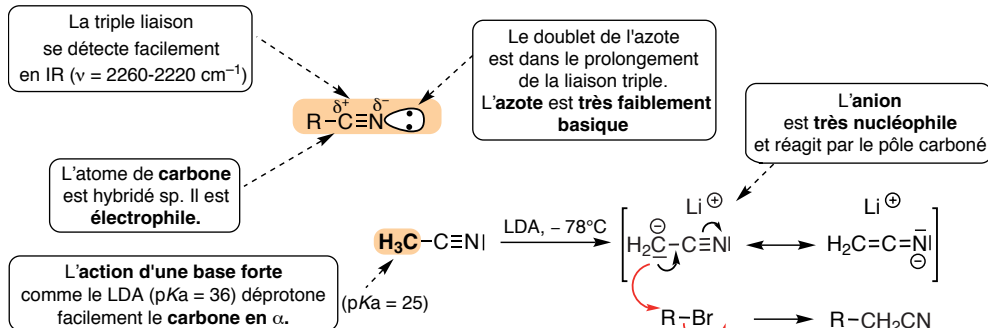


### Réactions des *N*-méthoxy, *N*-méthylamides ou amides de Weinreb

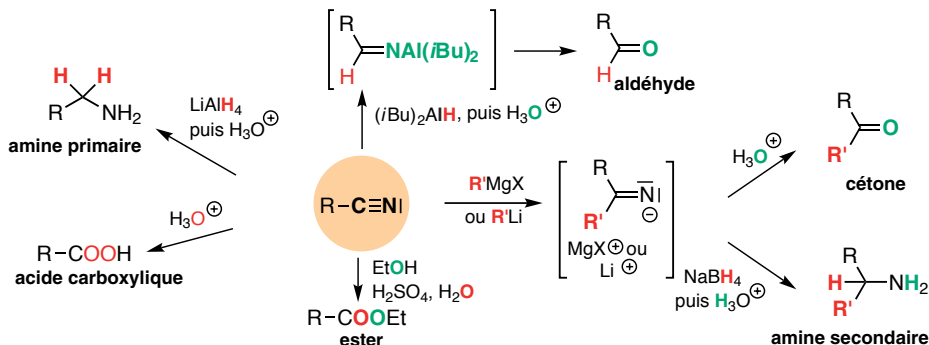


Cette méthode est excellente pour transformer un dérivé d'acide en une cétone. L'addition du nucléophile ne peut se faire qu'une seule fois, l'intermédiaire tétraédrique étant stabilisé par la chélation du métal par les atomes d'oxygènes.

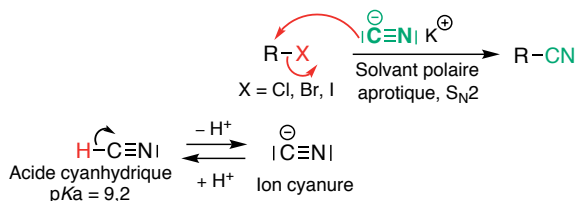
## ► Structure et propriétés



## ► Les transformations des nitriles



Les nitriles sont préparés facilement par substitution nucléophile d'un halogénure par l'ion cyanure, excellent nucléophile.



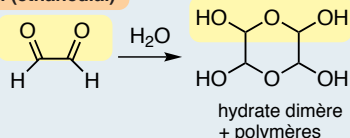
L'odeur caractéristique d'amande amère sur les scènes de crimes dans les romans d'Agatha Christie est due à l'acide cyanhydrique formé à partir du cyanure de potassium.

L'acide cyanhydrique et l'ion cyanure sont tous deux très toxiques : ils se fixent sur le fer de l'hémoglobine empêchant le transport de l'oxygène dans le sang et provoquant la mort par asphyxie (cyanose).

# 144 Les composés 1,2-dicarbonylés

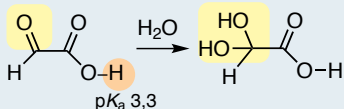
Les composés 1,2-dicarbonylés sont des molécules spécifiques possédant deux fonctions C=O (aldéhydes, cétones, acides, esters, amides) voisines et interagissant l'une avec l'autre par leurs effets électroniques. Les hydrates d'aldéhydes de ces composés sont stables et l'acidité des fonctions acides est renforcée.

## Glyoxal (éthanédial)



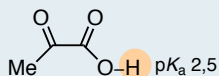
Préparé par oxydation catalytique du glycol  $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ . Forme des hydrates dimères stables en solution aqueuse. Très utilisé dans l'industrie du papier et du textile (agent de réticulation de polymères) et pour la synthèse d'hétérocycles.

## Acide glyoxylique (acide oxoéthanoïque)



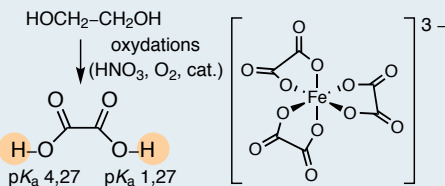
En solution, uniquement sous forme monohydrate. Intermédiaire dans le « cycle du glyoxylate » permettant aux plantes, aux bactéries de convertir les acides gras en glucides.

## Acide pyruvique (acide 2-oxopropanoïque)



Est obtenu par déshydratation et décarboxylation de l'acide tartrique  $\text{HO}_2\text{C}(\text{CHOH})_2\text{CO}_2\text{H}$ . L'anion pyruvate est le produit final de dégradation du glucose. L'acide est le substrat de fermentations lactique (dans le muscle), ou alcoolique (dans la levure).

## Acide oxalique (acide éthanedioïque)

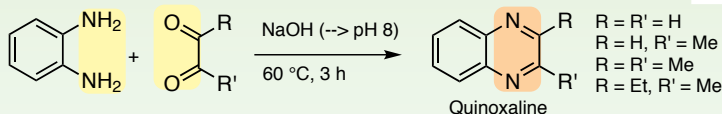


Les sels (oxalates) de potassium (« sel d'oseille ») ou de calcium sont présents dans le cacao, la rhubarbe, l'oseille... les sels de calcium étant responsables des calculs rénaux.

L'oxalate est un complexant de métaux (par exemple du fer III dans le vin). Il est utilisé comme agent de blanchiment.

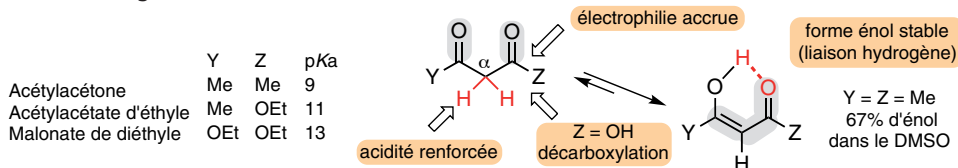
## Les composés 1,2-dicarbonylés du vin

Tous les vins contiennent des composés  $\alpha$ -dicarbonylés : glyoxal, 2-oxopropanal, butane-2,3-dione et pentane-2,3-dione. Ces composés, issus du métabolisme des bactéries lactiques, ont un impact sensoriel et de possibles effets microbiologiques. Ils réagissent avec la cystéine du vin en conduisant à des hétérocycles aux arômes variés. La détermination de leur quantité (entre 0,5 et 20 mg/L) dans les vins est réalisée par chromatographie en phase gazeuse des quinoxalines obtenues en traitant directement le vin par le 1,2-diaminobenzène à pH 8.

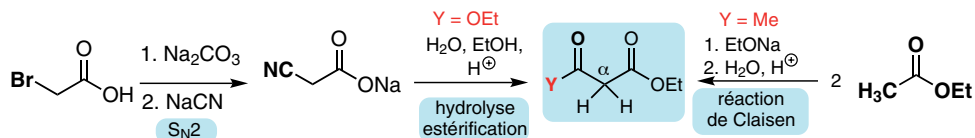


Les composés 1,3-dicarbonylés possèdent deux groupes carbonyles séparés par un atome de carbone. Ils sont caractérisés par une électrophilie accrue du carbonyle et par un renforcement de l'acidité des hydrogènes en  $\alpha$ . La forme énoil de ces composés est stabilisée par conjugaison de la double liaison avec le carbonyle et la formation d'une liaison H entre l'hydroxyle et le carbonyle.

### Réactivité générale

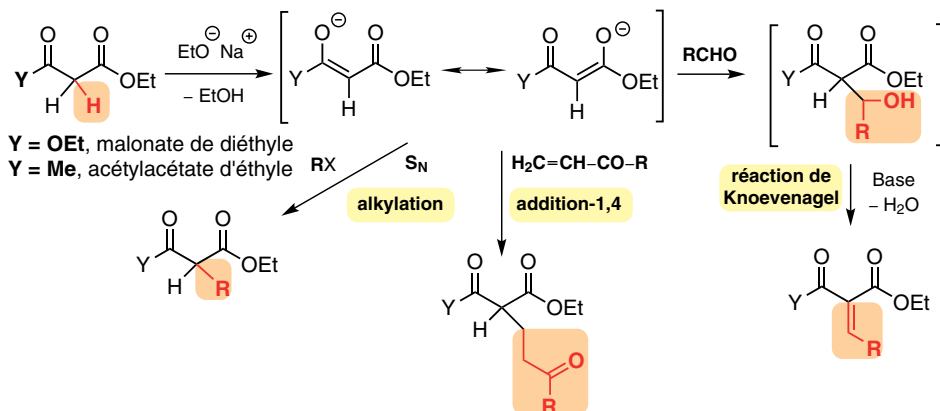


### Préparation des deux principaux dérivés 1,3-dicarbonylés



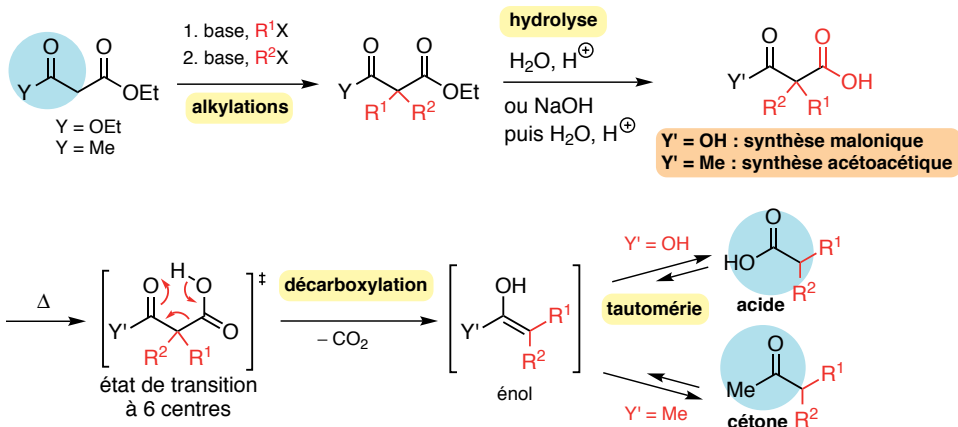
### Les principales réactions

Les anions formés en  $\alpha$  des deux groupes carbonyles sont de bons nucléophiles. Ils réagissent avec les halogénures ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ), les dérivés carbonyles  $\alpha,\beta$  insaturés (réaction de Michael), les aldéhydes. Dans ce dernier cas, l'addition nucléophile est suivie d'une élimination d'eau (réaction de Knoevenagel).



# 145 Les composés 1,3-dicarbonylés

Les synthèses malonique et acétoacétique utilisent la facilité de décarboxylation des  $\beta$ -cétoacides pour préparer, à partir d'un malonate ou de l'acétylacétate d'éthyle, des acides ou cétones  $\alpha$ -substitué(e)s. Globalement, le malonate ou l'acétylacétate d'éthyle, réactifs peu coûteux, sont considérés comme des équivalents d'acide acétique ou d'acétone. Ils permettent, en trois étapes, d'alkyler dans des conditions douces l'acide acétique ou l'acétone.



## Produits naturels et dérivés 1,3-dicarbonylés



Le malonate de diéthyle (propanedioate d'éthyle) et l'acétylacétate d'éthyle (3-oxobutanoate d'éthyle) à l'odeur de pommes sont naturellement présents dans le raisin et la fraise. Ils sont utilisés comme arômes et comme intermédiaires dans des synthèses industrielles.



## Le malonate de sodium en microbiologie médicale

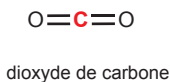
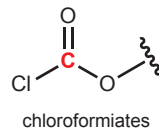
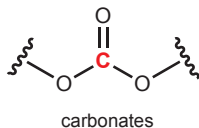
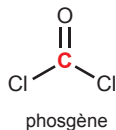
Une solution contenant, entre autres, du malonate de sodium (source de carbone), un sel d'ammonium (source d'azote) et du bleu de bromothymol (indicateur coloré) est utilisée pour différencier les entérobactéries de *Escherichia coli* dans la nourriture et les produits laitiers. En effet les entérobactéries contrairement à *Escherichia coli* utilisent le malonate de sodium libérant des ions  $HO^-$ . La solution de neutre (verte) devient basique et bleue.



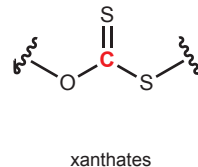
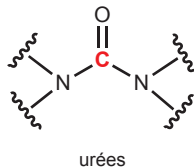
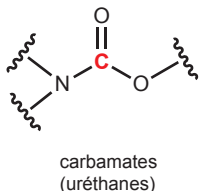
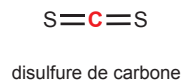
11

Les fonctions  
tétravalentes

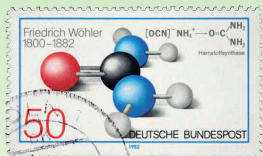
# 146 Les principales fonctions tétravalentes



Une fonction chimique est qualifiée de tétravalente lorsque l'atome de carbone de cette fonction comporte quatre liaisons avec des hétéroatomes (atomes  $\neq$  H et C), généralement O, N, S ou Cl. Les deux composés de base de cette famille sont le dioxyde et le disulfure de carbone.



## La première molécule synthétisée de l'histoire de la chimie !



Le **premier composé organique** synthétisé en laboratoire contient une fonction tétravalente. Il s'agit de l'urée  $\text{H}_2\text{NC(O)NH}_2$ .

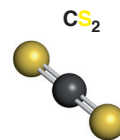
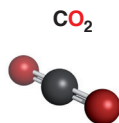
Cette découverte marque « historiquement » le début de la chimie organique de synthèse ; on la doit au chimiste allemand Friedrich Wöhler en 1828.

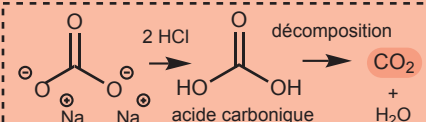
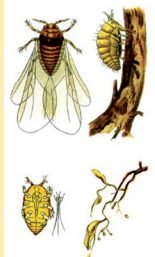
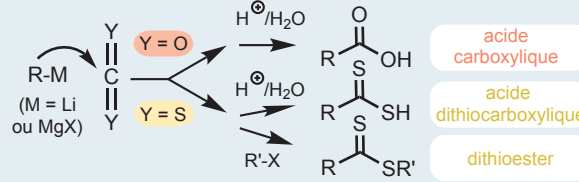
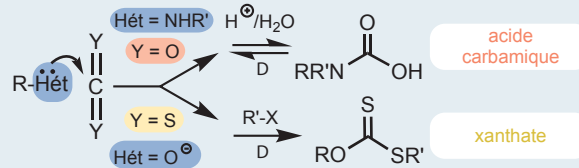
De nos jours, l'urée est principalement utilisée comme engrais azoté, dans l'alimentation des ruminants, ou encore pour la synthèse des plastiques thermodurcissables.



## Le dioxyde et le disulfure de carbone

147

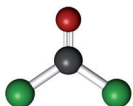


|                    |   |  |
|--------------------|---|--|
| Aspect à 20 °C     | Gaz (« gaz carbonique »)  | Liquide (T <sub>eb</sub> = 46 °C)  |
| Sources naturelles | Constituant du calcaire (carbonate).<br>Présent dans l'air ambiant (0,03 %).<br>Formé au cours du métabolisme d'organismes vivants et lors de la fermentation de sucres.<br>Produit par combustion de matières organiques.  | Dans les océans : formé lors de fermentations anaérobies de biomolécules.<br>Présent dans les gaz dégagés par les volcans.   |
| Synthèses          | <p>Lors de la synthèse de NH<sub>3</sub> à partir de CH<sub>4</sub> :</p> $1) \text{CH}_4 \xrightleftharpoons{\text{H}_2\text{O}} \text{CO} + 3\text{H}_2 \quad 2) \text{CO} \xrightleftharpoons{\text{H}_2\text{O}} \text{CO}_2 + \text{H}_2$ $3) \text{N}_2 + 3\text{H}_2 \xrightleftharpoons[250 \text{ atm}]{\text{Fe, } 300 \text{ °C}} 2\text{NH}_3$ <p>Par réaction d'acide fort sur un carbonate :<br/>décomposition de l'acide carbonique :</p>  <p>À l'issue de la combustion de CS<sub>2</sub> :</p> $\text{S}=\text{C}=\text{S} \xrightarrow{3 \text{ O}_2} \text{CO}_2 + 2 \text{SO}_2$ | <p>Par réaction du méthane avec du soufre moléculaire en présence de silice.</p> $2 \text{CH}_4 + \text{S}_8 \xrightarrow{\text{silice}} 2 \text{CS}_2 + 4 \text{H}_2\text{S}$  <p>Le phylloxéra, insecte originaire de l'est des EU et parasite de la vigne, a dévasté le vignoble européen fin du XIX<sup>e</sup> siècle. Un traitement au disulfure de carbone a permis de sauver des milliers d'hectares de vigne.</p> |
| Réactions          | <p>Avec des carbones nucléophiles :</p>  <p>Avec des hétéronucléophiles :</p>   |  |

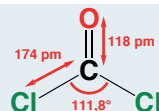
Synthétisé en 1812 par le chimiste anglais John Davy, le phosgène est tristement célèbre pour avoir été l'un des gaz de combat utilisés à grande échelle pendant la première guerre mondiale du fait de sa forte toxicité. C'est aujourd'hui l'un des produits majeurs de l'industrie chimique, notamment de l'industrie des polymères, avec une production mondiale estimée d'environ 3 millions de tonnes par an. L'usine de Pont-de-Claix (Isère) est la seule produisant du phosgène en France.



### ▶ Caractéristiques et synthèse



Autre nom : dichlorure de carbonyle  
Aspect : gaz à température ambiante (Teb 8 °C, Tf -118 °C)  
Stabilité : rapidement hydrolysé au contact de l'eau  
Toxicité : par inhalation, contact avec la peau, les yeux

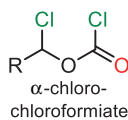


La synthèse initialement mise au point est toujours largement utilisée industriellement :  
 $\text{CO} + \text{Cl}_2 \text{ (+ cat.)} \rightarrow \text{ClC(O)Cl}$  [cat. = charbon activé]

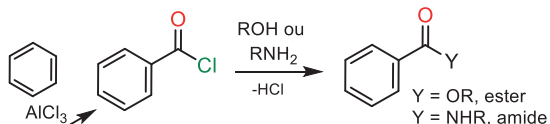
### ▶ Utilisations en synthèse organique

Le phosgène est surtout utilisé comme agent de carbonylation, de chloration et dans une moindre mesure de déshydratation.

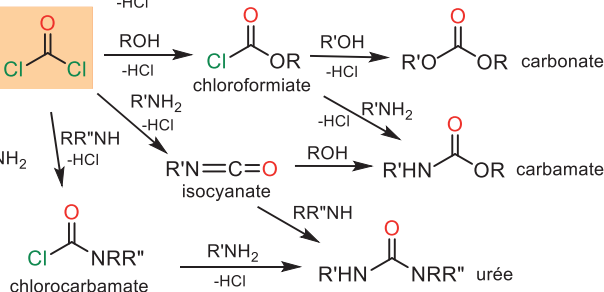
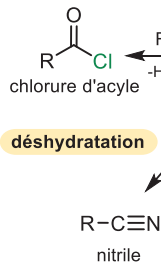
#### chloration



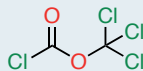
#### carbonylation



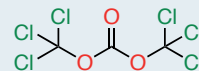
#### déshydratation



Au laboratoire, deux substitués moins dangereux car liquide ou solide sont utilisés :

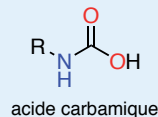
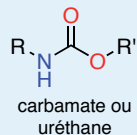


Chloroformiate de trichlorométhyle  
ou *diphosgène* (liquide) :  
équivalent à 2 molécules de phosgène



Hexachlorodiméthylcarbonate  
ou *triphosgène* (solide) :  
équivalent à 3 molécules de phosgène

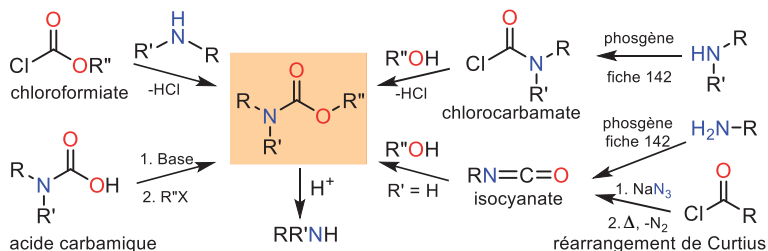
Les carbamates également appelés uréthanes sont des esters d'acides carbamiques, fonction souvent instable provenant notamment de l'addition d'une amine primaire ou secondaire sur le dioxyde de carbone. La fonction carbamate est très importante dans l'industrie.



## Synthèses et réactivité

Plusieurs méthodes sont utilisées pour synthétiser les carbamates :

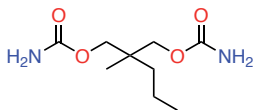
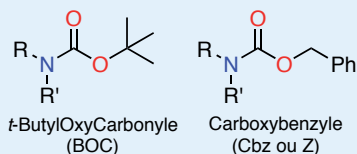
- réaction d'une amine primaire ou secondaire avec un chloroformiate,
- réaction d'un alcool avec un chlorocarbamate ou un isocyanate,
- substitution nucléophile de l'anion d'un acide carbamique avec un halogénure d'alkyle.



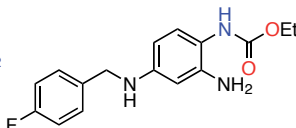
## Utilisations

En chimie organique la fonction carbamate est employée comme groupe protecteur des amines, les groupes BOC et Cbz ou Z étant les plus utilisés (cf. synthèse peptidique, Fiche 156).

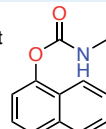
L'industrie pharmaceutique a développé de nombreux médicaments possédant le groupe carbamate. Le Méprobamate, un anxiolytique puissant interdit en France depuis 2012, et la Rétigabine mise sur le marché en 2013 pour le traitement de patients atteints de crises d'épilepsie en sont deux exemples. Parmi les nombreuses molécules phytosanitaires synthétisées par l'industrie agrochimique, plusieurs possèdent la fonction carbamate comme les insecticides Carbaryl ou Propoxur (Baygon).



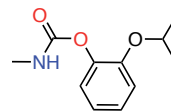
Méprobamate



Rétigabine



Carbaryl

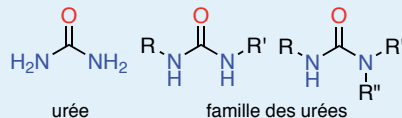


Propoxur



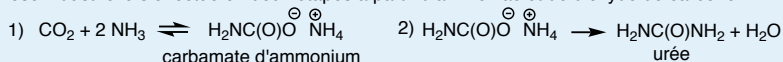
Enfin, les carbamates sont omniprésents dans la vie quotidienne sous la forme de polymères appelés polyuréthanes (Fiche 184). Ils possèdent des propriétés physiques variées, par exemple isolantes, adhésives, voire élastiques. Le Lycra (Elastane) confère aux vêtements des propriétés extensibles.

Le terme « urée » désigne à la fois la molécule éponyme, le groupe fonctionnel et la famille de composés de la chimie contenant cette fonction. Les urées peuvent présenter un, deux, trois ou quatre substituants sur les atomes d'azote. L'urée est un composé naturel produit notamment par les animaux qui fut synthétisée pour la première fois par le chimiste allemand Friedrich Wöhler en 1828. Aujourd'hui, c'est un composé majeur de l'industrie chimique mondiale avec plus de 120 millions de tonnes produites annuellement, surtout pour les besoins de l'agriculture et de l'industrie des polymères.

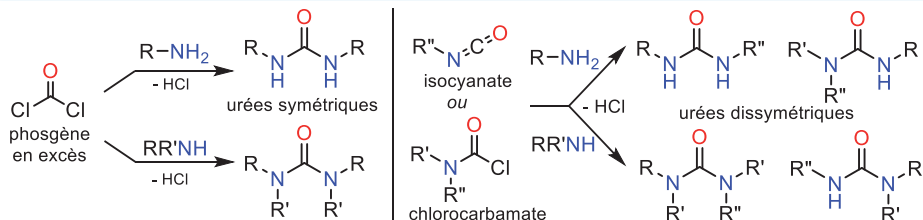


### ► Caractéristiques et synthèses

L'urée ou carbamide est un solide à température ambiante (Tfusion 133 °C) qui se décompose par distillation. La synthèse industrielle s'effectue en deux étapes à partir d'ammoniac et de dioxyde de carbone :



En laboratoire, les urées substituées sont synthétisées par réaction d'une amine sur le phosgène, un isocyanate ou un chlorocarbamate (eux-mêmes produits à partir d'amines et de phosgène, Fiche 148).



### ► Les urées dans notre environnement

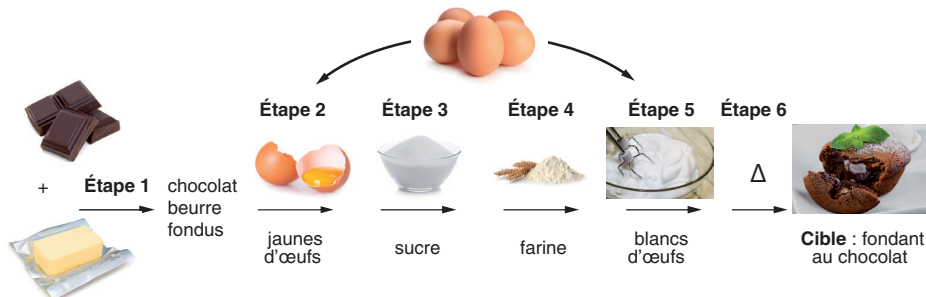
|                          |   |   |   |
|--------------------------|---|---|---|
| Biologie                 |   | On rencontre la molécule d'urée dans notre environnement immédiat puisqu'il s'agit du principal composé azoté présent dans l'urine humaine. Elle participe à l'élimination des déchets du métabolisme des protéines.  |   |
| Agriculture              |  | L'urée est un engrais azoté qui doit être dégradé au préalable par des bactéries en CO <sub>2</sub> et en ammoniac qui sera ainsi ingéré par la plante. C'est aussi une source d'azote pour le bétail, transformée en acides aminés par la flore microbienne des ruminants. |  |
| Polymère                 |   | L'urée est largement utilisée pour la synthèse de certains polymères thermodurcissables, les résines aminoplastes de type UF.   |   |
| Automobile               |  | C'est également un agent de réduction des oxydes d'azote des véhicules diesel.  |   |
| Médecine et faits divers |   | De nombreux médicaments contiennent la fonction urée comme la famille des barbituriques. Utilisés comme sédatifs voire anesthésiants, ils sont tristement célèbres pour avoir été à l'origine d'overdoses, la plus célèbre étant probablement celle de Marilyn Monroe.      |  |



**12**

Les outils  
de la synthèse organique

Il a été montré que réaliser une recette de cuisine – activité créatrice – et déguster le fruit de son travail contribuent au bien-être personnel. La synthèse organique partage un certain nombre d'aspects avec cette activité familière. En effet, en cuisine, un mets est obtenu après réflexion, conception, essais, par l'addition successive d'ingrédients spécifiquement choisis. Chacune des étapes est réalisée dans un récipient approprié, de façon très stricte (contrôle de la température, du temps, de l'agitation...) jusqu'au dressage d'une assiette. Comme pour la cuisine des chefs étoilés, la synthèse organique confine à l'art. Elle consiste en la construction planifiée d'une molécule donnée par l'assemblage (réactions chimiques) d'éléments constitutifs simples.

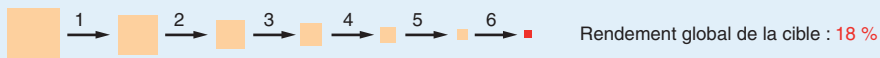


### ► Le vocabulaire de la synthèse

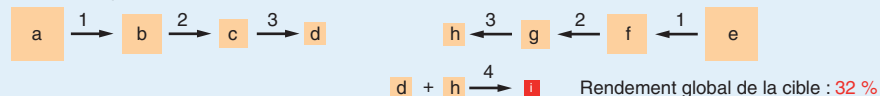
La « **cible** » désigne la molécule que l'on cherche à synthétiser. Le « **plan de synthèse** » (ou la recette pour une préparation culinaire) est constitué d'« étapes », transformations chimiques réalisées à partir de produits commerciaux ou élaborés séparément. Ces transformations nécessitent le plus souvent d'isoler et de purifier l'« intermédiaire » de synthèse. C'est la grande différence avec une préparation alimentaire, en plus de celle de ne pas manger le produit préparé ! Le plan de synthèse est basé sur une **stratégie** élaborant les moyens mis en œuvre pour la construction du squelette carboné. Cette stratégie doit être efficace c'est-à-dire performante en termes de :

- coût, en particulier des produits de départ ;
- rendement. Afin de maximiser le rendement global de la synthèse, il est préférable de choisir une approche convergente par rapport à une approche linéaire (cf. schéma ci-après) ;

Synthèse linéaire (rendement de chaque étape : 75 %)



Synthèse convergente (rendement de chaque étape : 75 %)

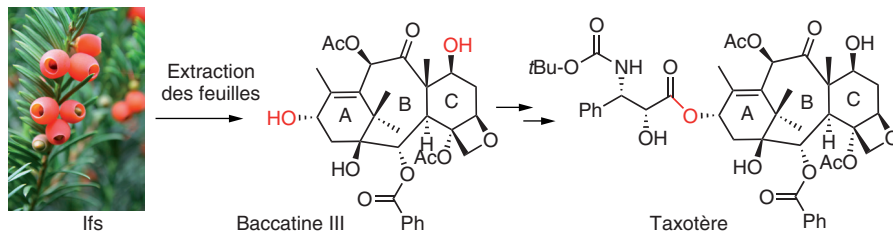


- faisabilité. La réalisation d'une synthèse requiert, si possible, le choix de réactifs et de solvants pas ou peu toxiques, et si besoin, le développement de nouvelles réactions, en particulier de réactions catalysées. Le catalyseur permet de travailler dans des conditions plus douces et d'accroître le rendement et la sélectivité d'une réaction ;
- respect de l'environnement (cf. Fiches 181 et 182) ;
- sécurité ;
- possibilité de transposition à grande échelle.

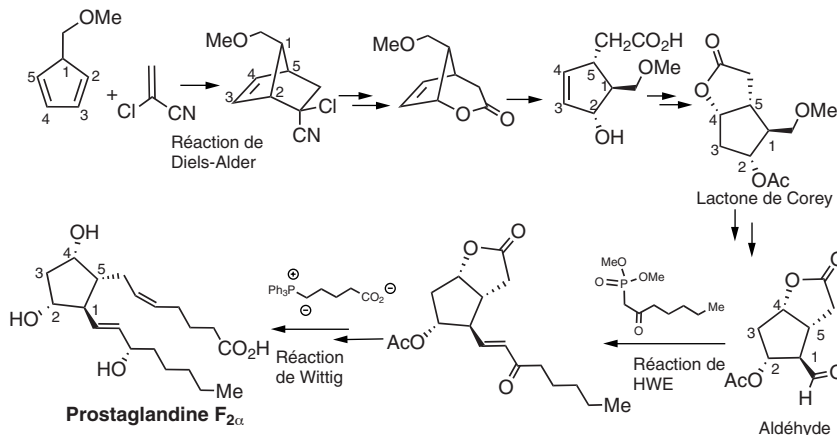
### ► Les différents types de synthèses multi-étapes

On distingue deux grands types de synthèses multi-étapes :

- l'« **hémisynthèse** » transforme, en quelques étapes, une molécule naturelle complexe en cible choisie. L'enjeu est de faire acquérir à la molécule cible des propriétés que la molécule de départ n'a pas, ou à la rendre plus assimilable pour un organisme. L'intérêt, par rapport à une synthèse, est d'économiser des étapes dans la fabrication. Le taxotère, l'un des anticancéreux les plus prescrits, en est un exemple.

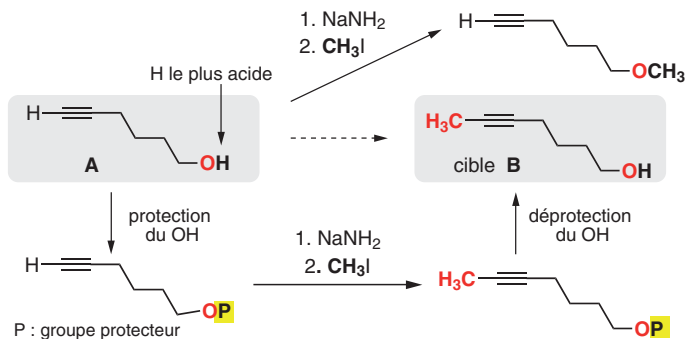


- la « **synthèse totale** », dans laquelle toutes les molécules de base (souvent commerciales) sont assemblées les unes après les autres telles des briques de Légo. Les substances naturelles actives sont, en général, extraites en très petites quantités, et insuffisantes pour les transformer, par exemple, en médicaments. De plus, ces molécules actives sont souvent mélangées à d'autres substances non souhaitées, difficiles à séparer. La synthèse totale apparaît comme une alternative indispensable. Ainsi la prostaglandine  $F_{2\alpha}$ , une hormone appartenant à une famille de molécules aux activités biologiques diverses, a été préparée en 17 étapes en 1969 par le groupe de E. J. Corey (prix Nobel de chimie 1990).



Une réaction de Diels-Alder initie la synthèse et contrôle la configuration relative des centres stéréogènes C1, C2 et C5. Un aménagement fonctionnel de l'adduit conduit à un « aldéhyde » sans ajout de fragment carboné. Deux réactions majeures (Horner-Wadworth-Emmons « HWE » et Wittig) permettent d'ajouter des chaînes carbonées pour aboutir à la molécule finale. Certains dérivés de la prostaglandine  $F_{2\alpha}$  sont utilisés, en ophtalmologie ou en obstétrique (respectivement le lumigan et la dinoprostone par exemple).

Se protéger est fréquent dans la vie courante : protection contre le soleil, la pluie, les substances agressives ou nocives, etc. La construction d'une molécule complexe nécessite aussi souvent, lorsqu'un réactif n'est pas chimiosélectif, de masquer de façon temporaire une ou plusieurs fonctions d'un intermédiaire de synthèse afin de ne faire réagir qu'une fonction particulière. Dans ce but ont été développés des groupes protecteurs. L'exemple ci-dessous montre la nécessité de protéger la fonction alcool de l'acétylénique **A** pour transformer ce dernier en acétylénique **B**.



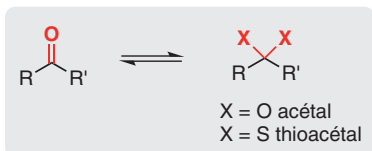
Un bon groupe protecteur doit :

- pouvoir être introduit par un réactif peu onéreux et facilement disponible ;
- réagir facilement et sélectivement, avec un très bon rendement avec la fonction à protéger ;
- être stable vis-à-vis des réactifs utilisés dans les réactions et purifications ultérieures ;
- pouvoir être sélectivement retiré avec un bon rendement dans des conditions douces ;

La fonction protégée doit être facile à caractériser et les sous-produits de la déprotection doivent pouvoir être séparés facilement. Un groupe protecteur est dit « orthogonal » lorsque sa déprotection n'affecte pas les autres protections.

### Principaux groupes protecteurs des cétones

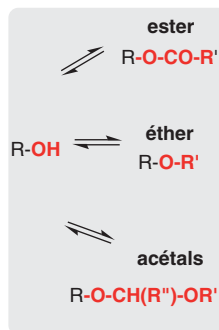
Les cétones sont protégées sous forme d'acétals et de thioacétals stables en milieu basique. La vitesse d'hydrolyse des acétals dépend de la nature des substituants R et R' ce qui permet de réaliser des déprotections sélectives.



| X                                     | Introduction   | Déprotection   |
|---------------------------------------|--|--|
| <b>OMe</b>                            | MeOH, HCl sec  | $\text{H}_2\text{SO}_4$<br>MeOH / $\text{H}_2\text{O}$ |
| <b>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O</b> | HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH<br>TsOH (cat.)                      | TsOH (cat.)<br>acétone/ $\text{H}_2\text{O}$           |
| <b>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S</b> | HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SH<br>$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ | $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$<br>MeOH / $\text{CHCl}_3$  |

### ► Principaux groupes protecteurs des alcools

Les trois fonctions protectrices des alcools sont résumées ci-après. L'éther silylé [-OSi(Me)<sub>2</sub>tBu] est l'un des groupes protecteurs les plus utilisés car il est coupé de façon sélective par l'ion fluorure, la liaison Si-F étant très forte. L'éther benzyle [-OCH<sub>2</sub>Ph] coupé par hydrogénation catalytique (conditions neutres) est aussi d'emploi fréquent, mais il est incompatible avec les alcènes et alcynes.

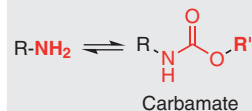


| R'                      | ROP  | Introduction                           | Déprotection  |
|-------------------------|--|--|---|
| Me                      | <b>ROAc</b><br>(Acétyle ou éthanoyle)                | MeCOCl, Et <sub>3</sub> N<br>DMAP      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ou<br>NaOH             |
| Si(Me) <sub>2</sub> tBu | <b>ROTBDS</b><br>( <i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle) | tBu(Me) <sub>2</sub> SiCl<br>imidazole | Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> F <sup>-</sup><br>TBAF |
| CH <sub>2</sub> Ph      | <b>ROBn</b><br>(Benzyle)                             | 1. NaH<br>2. Ph-CH <sub>2</sub> -Br    | H <sub>2</sub><br>Pd/C (cat.)                         |
| Me                      | <b>ROMOM</b><br>(Méthoxyméthyle)                     | 1. NaH<br>2. MOMCl                     | HCl   |
| THP                     | <b>ROTHP</b><br>(Tétrahydropyranyle)                 | DHP<br>TsOH (cat.)                     | AcOH  |



### ► Principaux groupes protecteurs des amines

Afin de désactiver la nucléophilie et la basicité des amines liées au doublet libre de l'atome d'azote, les carbamates sont les groupes protecteurs des amines les plus fréquemment utilisés. En effet, le doublet libre de leur atome d'azote est engagé par mésomérie avec la double liaison C=O adjacente.



| R'                 | RNH <sup>P</sup>  | Introduction  | Déprotection                                |
|--------------------|---|---|---|
| tBu                | <b>RNH<sup>Boc</sup></b><br>( <i>tert</i> -Butyloxycarbonyle) | (tBuOCO) <sub>2</sub> O<br>"(Boc) <sub>2</sub> O", base | F <sub>3</sub> C-CO <sub>2</sub> H<br>(TFA) |
| CH <sub>2</sub> Ph | <b>RNH<sup>Cbz</sup></b><br>(Benzyloxycarbonyle)              | PhCH <sub>2</sub> OCOCI<br>"CbzCl", base                | H <sub>2</sub><br>Pd/C (cat.)               |
|                    | <b>RNH<sup>Fmoc</sup></b><br>(9-Fluorénylméthyle)             | <br>"FmocCl", base                                      | Pipéridine<br>DMF                           |

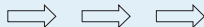
La rétrosynthèse (ou analyse rétrosynthétique) permet au chimiste d'imaginer et de planifier la synthèse totale d'une molécule naturelle ou artificielle. Le principe consiste à penser le processus synthétique de construction de ce composé en partant de la structure de celui-ci pour remonter, étape après étape, aux produits de départ commerciaux. Le chimiste procède donc d'une façon imaginaire à l'inverse de la synthèse. Ce processus de réflexion de « déconstruction » s'est imposé au cours du XX<sup>e</sup> siècle grâce à l'essor de la synthèse multi-étape, devenue l'un des pans essentiels de la chimie organique moderne. Synthèse totale et rétrosynthèse sont indissociables pour répondre aux défis synthétiques proposés par exemple par la découverte de produits naturels toujours plus complexes, utiles notamment pour leur activité biologique.

### ► Histoire et définitions

Historiquement, de nombreux chimistes ont utilisé cet outil de réflexion qu'est la rétrosynthèse. Sir Robert Robinson mentionne cette pratique dans certaines de ses publications dès le début du XX<sup>e</sup> siècle. Cependant, ce n'est qu'à partir des années 1960 que la rétrosynthèse a été formalisée et codifiée par Elias J. Corey, un chimiste américain de l'université d'Harvard qui reçut le prix Nobel de chimie en 1990 pour cette contribution majeure à la chimie organique.

Cette technique possède son propre vocabulaire et une écriture singulière mais logique. Les principaux termes à connaître sont :

**L'analyse rétrosynthétique** : processus global et détaillé de coupure de la molécule cible pour revenir aux produits commerciaux.



**La cible** : la molécule à synthétiser.

**La coupure rétrosynthétique ou déconnexion** : processus inverse d'une réaction. Rupture imaginaire d'une liaison pour former deux ou plusieurs synthons. Cette coupure doit néanmoins correspondre à une réaction connue de la chimie organique. Le processus sera répété autant de fois qu'il est nécessaire pour revenir à des substrats de départ commerciaux ou facilement accessibles.

**Le synthon** : molécule fictive correspondant le plus souvent mais pas nécessairement aux intermédiaires réactionnels classiques de la chimie organique (anions, cations, radicaux), résultant d'une déconnexion.

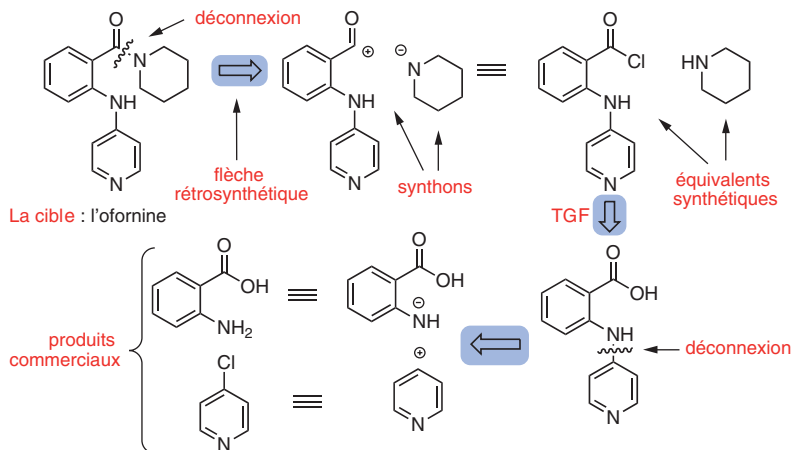
**L'équivalent synthétique ou réactif** : composé chimique réel qui correspond au synthon et que l'on utilisera pour réaliser la réaction au laboratoire.

**La transformation de groupe fonctionnel ou TGF** : modification d'un groupe fonctionnel sans création ou coupure de liaison entre deux fragments moléculaires. Ce processus correspond souvent aux réactions de réduction ou d'oxydation.

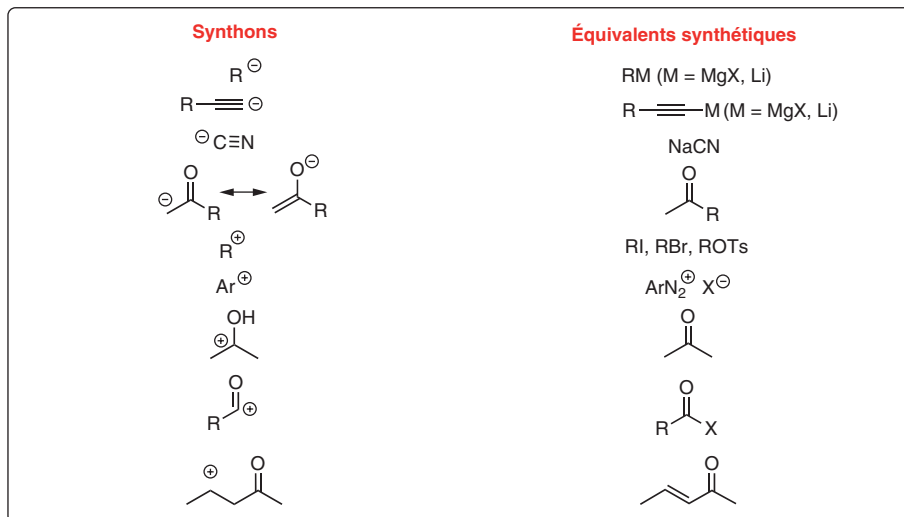
**La flèche rétrosynthétique** : comme pour la description d'une synthèse totale, on utilise des flèches afin de relier les différentes molécules entre elles. Cependant dans un schéma rétrosynthétique, les flèches utilisées sont des flèches élargies vides.

### Exemple : analyse rétrosynthétique de l'ofornine

L'exemple ci-dessous décrit l'analyse rétrosynthétique de l'ofornine, un médicament contre l'hypertension. Il reprend les termes listés précédemment, permet de comprendre l'utilisation de ceux-ci et la démarche intellectuelle de la rétrosynthèse.



### Quelques synthons et leurs équivalents synthétiques





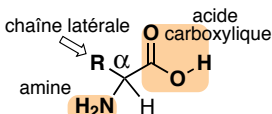
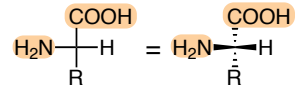
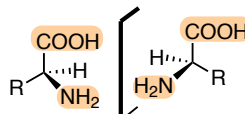


13

Les biomolécules

# 154 Les acides alpha-aminés

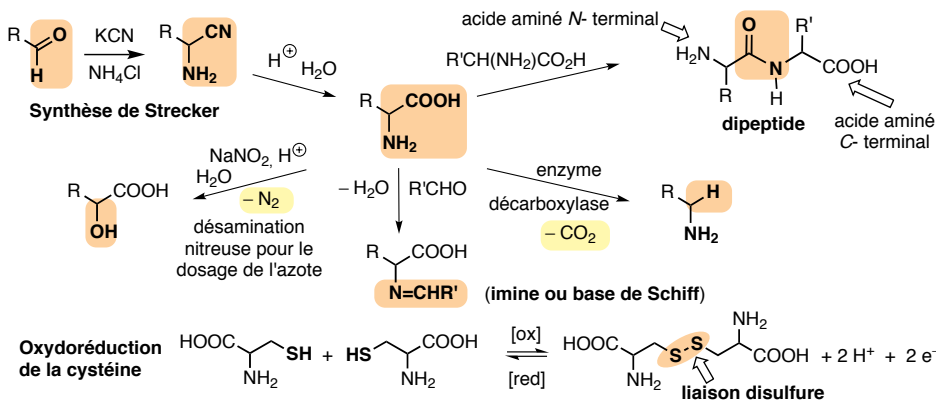
Les acides  $\alpha$ -aminés constituent les briques élémentaires des protéines mais aussi les produits de départ de la synthèse de molécules complexes (vitamines, nucléotides). Ils interviennent dans de nombreux processus métaboliques mais aussi dans la production de plastiques biodégradables, de médicaments, de catalyseurs, etc. À l'exception de la glycine, les acides  $\alpha$ -aminés naturels sont chiraux, le plus souvent de configuration L.

| Terminologie  | Représentation de Fischer   | Énantiomérie   |
|---|---|--|
|  |  <p>Configuration :<br/>(L : NH<sub>2</sub> à gauche, D : NH<sub>2</sub> à droite)</p> |  |

Le **point isoélectrique pI** d'un acide aminé est le pH pour lequel la charge globale est nulle. La molécule est électriquement neutre et sous forme de **zwitterion**.

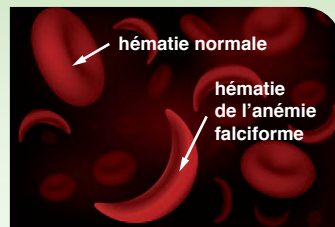
|       | pH < pI  | pH = pI  | pH > pI   |
|-------|--|--|---|
| Forme | Acide : H <sub>3</sub> N <sup>+</sup> /CO <sub>2</sub> H | Zwitterion : H <sub>3</sub> N <sup>+</sup> /CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> | Basique : H <sub>2</sub> N/CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> |

Les acides  $\alpha$ -aminés possèdent les propriétés des fonctions acide et amine isolées.



## Un acide aminé est remplacé et vous êtes anémié !

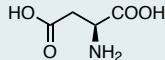
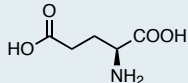

L'anémie falciforme (ou drépanocytose) est une maladie génétique dans laquelle les globules rouges sont en nombre normal, mais sont en forme de faucille. La maladie trouve son origine dans la substitution de l'acide glutamique (chargé négativement) par la valine (neutre). Ce changement entraîne une modification importante des propriétés de l'hémoglobine. En particulier, lorsque les hémoglobines « normales » et « anémiées » sont placées sur un gel d'électrophorèse, elles ne migrent pas de la même façon.




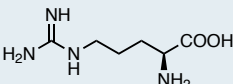
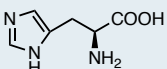
# Liste des principaux acides alpha-aminés 155

Le tableau suivant représente les 20 acides  $\alpha$ -aminés (AA) utilisés, chez l'homme, pour la synthèse des protéines. Ces AA sont appelés « **protéogéniques** » ou « **acides aminés standards** ». Parmi ceux-ci, huit (notés # dans le tableau) sont dits « **essentiels** » car, ne pouvant être synthétisés dans l'organisme, ils doivent être apportés par l'alimentation.

## Acides aminés acides

|                             |   |   |  |
|-----------------------------|---|---|--|
|                             |  |  |  |
| <b>Nom</b>                  | Acide aspartique  | Acide glutamique  |  |
| <b>Abréviation</b>          | Asp (D)   | Glu (E)   |  |
| <b>pKa(CO<sub>2</sub>H)</b> | 2,0 et 3,8  | 2,1 et 4,1  |  |
| <b>pKa(NH<sub>2</sub>)</b>  | 9,9   | 9,5   |  |
| <b>pI</b>                   | 2,9   | 3,1   |  |


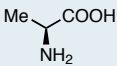
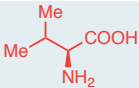
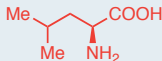
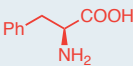
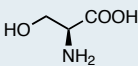
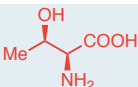
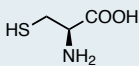
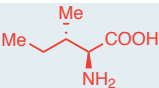
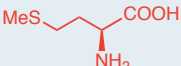
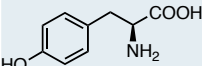
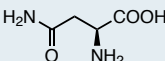
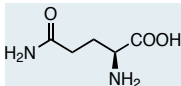
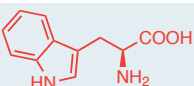
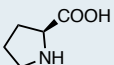
## Acides aminés basiques

|                             |   |   |  |
|-----------------------------|---|---|--|
|                             |  |  |  |
| <b>Nom</b>                  | Lysine #  | Arginine  | Histidine  |
| <b>Abréviation</b>          | Lys (K)   | Arg (R)   | His (H)  |
| <b>pKa(CO<sub>2</sub>H)</b> | 2,2   | 2,1   | 1,8  |
| <b>pKa(NH<sub>2</sub>)</b>  | 9,0 et 10,5   | 9,0 et 12,5   | 9,2 et 6,0   |
| <b>pI</b>                   | 9,7   | 10,7  | 7,6  |

Les lentilles sont, après le soja et les pois chiches, les légumes fournissant tous les acides aminés essentiels. L'isoleucine et la lysine sont les plus abondants. Les œufs et le gruyère sont aussi très riches en acides aminés.

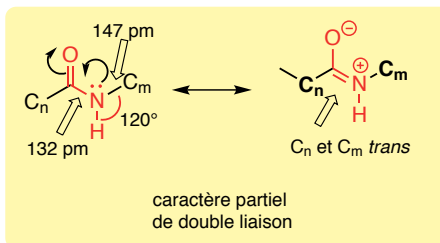
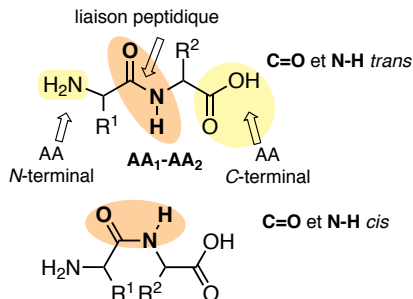


## Acides aminés neutres

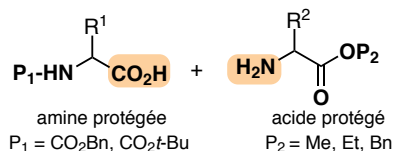
|                             |   |   |   |  |
|-----------------------------|---|---|---|--|
|                             |    |    |    |  |
| <b>Nom</b>                  | Glycine   | Alanine   | Valine #  | Leucine #  |
| <b>Abréviation</b>          | Gly (G)   | Ala (A)   | Val (V)   | Leu (L)  |
| <b>pKa(CO<sub>2</sub>H)</b> | 2,3   | 2,3   | 2,3   | 2,3  |
| <b>pKa(NH<sub>2</sub>)</b>  | 9,6   | 9,7   | 9,6   | 9,6  |
| <b>pI</b>                   | 5,9   | 6,0   | 5,9   | 5,9  |
|                             |    |    |    |  |
| <b>Nom</b>                  | Phénylalanine #   | Sérine  | Thréonine #   | Cystéine   |
| <b>Abréviation</b>          | Phe (F)   | Ser (S)   | Thr (T)   | Cys (C)  |
| <b>pKa(CO<sub>2</sub>H)</b> | 1,8   | 2,2   | 2,1   | 1,9 et 8,3   |
| <b>pKa(NH<sub>2</sub>)</b>  | 9,1   | 9,1   | 9,1   | 10,3   |
| <b>pI</b>                   | 5,4   | 5,6   | 5,6   | 5,0  |
|                             |    |    |    |  |
| <b>Nom</b>                  | Isoleucine #  | Méthionine #  | Tyrosine  | Asparagine   |
| <b>Abréviation</b>          | Ile (I)   | Met (M)   | Tyr (Y)   | Asn (N)  |
| <b>pKa(CO<sub>2</sub>H)</b> | 2,3   | 2,3   | 2,2   | 2,0  |
| <b>pKa(NH<sub>2</sub>)</b>  | 9,7   | 9,2   | 9,1 et 10,1   | 8,8  |
| <b>pI</b>                   | 6,0   | 5,7   | 5,6   | 5,4  |
|                             |  |  |  |  |
| <b>Nom</b>                  | Glutamine   | Tryptophane #   | Proline   |  |
| <b>Abréviation</b>          | Gln (Q)   | Trp (W)   | Pro (P)   |  |
| <b>pKa(CO<sub>2</sub>H)</b> | 2,2   | 2,4   | 2,0   |  |
| <b>pKa(NH<sub>2</sub>)</b>  | 9,1   | 9,4   | 10,6  |  |
| <b>pI</b>                   | 5,6   | 5,9   | 6,3   |  |



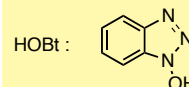
Un peptide est un composé résultant de la combinaison de plusieurs acides  $\alpha$ -aminés (AA) : la fonction amine d'un acide aminé 1 (AA<sub>1</sub>) réagit avec la fonction acide d'un acide aminé 2 (AA<sub>2</sub>) pour former une liaison amide appelée « liaison peptidique » en éliminant une molécule d'eau. Un peptide forme une chaîne constituée de deux à 50 acides aminés.



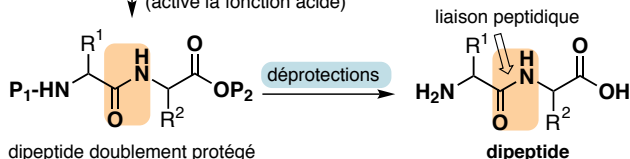
Au laboratoire, la création de la liaison peptidique nécessite de protéger les fonctions acide d'un acide aminé et amine de l'autre acide aminé. Pour faciliter la réaction entre les deux acides aminés protégés, un réactif de couplage est utilisé pour activer la fonction acide carboxylique.



DCC : RN=C=NR  
(R = cyclohexyle)

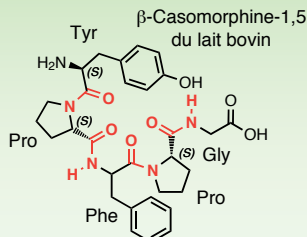


réactif de couplage (ex : DCC, HOBt)  
(active la fonction acide)



## L'addiction aux fromages

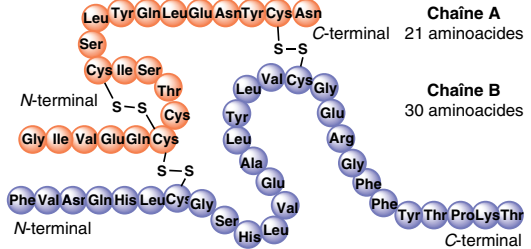
Les caséines, protéines du lait, sont dégradées dans l'estomac en petits peptides, les casomorphines. Leurs propriétés analgésiques seraient à l'origine de « l'addiction aux fromages ». Le  $\beta$ -casomorphine-1,5 du lait bovin a une activité opioïde 22 fois inférieure à celle de la morphine.



Les protéines sont des biopolymères résultant de l'assemblage, par des liaisons peptidiques, de plus de 50 acides aminés de la série L. Leurs propriétés (charge, hydrophobicité...) sont gouvernées par celles de leurs acides aminés, formant des structures tridimensionnelles précises.

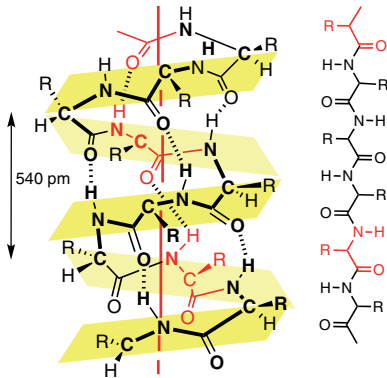
**STRUCTURE PRIMAIRE :** enchaînement des acides  $\alpha$ -aminés, commençant par l'acide aminé *N*-terminal.

Par exemple l'insuline humaine a la structure ci-contre :

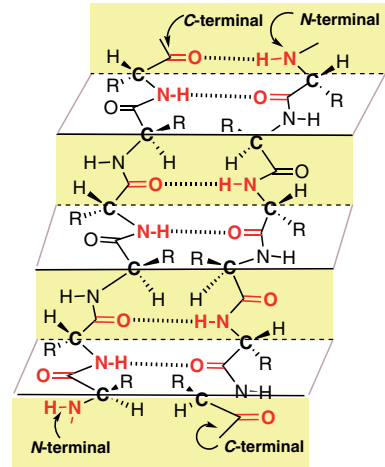


**STRUCTURE SECONDAIRE :** organisation tridimensionnelle spécifique et locale de la chaîne d'acides aminés, ceux-ci établissant entre eux des liaisons hydrogène. Les « hélices  $\alpha$  » et les « feuillets  $\beta$  » en sont les deux principaux types.

#### Hélice $\alpha$



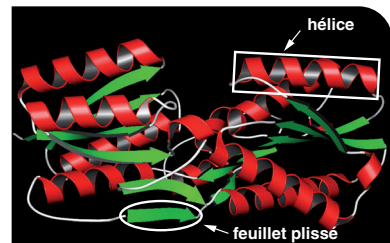
#### Feuillet plissé



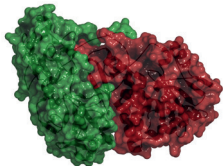
**STRUCTURE TERTIAIRE :** repliement en pelote de la chaîne polypeptidique dans l'espace.



Protéine de transport du sucre arabinose (hélices en rouge et feuillets en vert).



**STRUCTURE QUATERNAIRE** : assemblage de deux ou plusieurs chaînes protéiques identiques ou non.



Enzyme oxydase d'*E. coli*.

**La ricine** est une glycoprotéine très toxique (6 000 fois plus que le cyanure) produite par un arbuste, le ricin. Elle est formée de deux chaînes polypeptidiques, reliées entre elles par un pont disulfure. L'une des chaînes permet à la toxine de se fixer à la paroi cellulaire et l'autre, responsable des propriétés toxiques, est capable d'inhiber la synthèse des protéines.

En raison de leur forme, les protéines sont classées en protéines fibreuses et protéines globulaires :

| Protéines  | Propriétés  | Exemples  |
|--|---|---|
| <b>Fibreuses</b><br>(protéines de structure)     | <ul style="list-style-type: none"> <li>* chaînes linéaires, forme allongée</li> <li>* insolubles dans l'eau</li> <li>* bonne stabilité mécanique</li> <li>* support structural aux tissus</li> </ul>                                  | Collagène (70 % des protéines de la peau, des dents, des os...) ; soie (toile d'araignée) ; kératine (plumes, poils, becs, cheveux, etc.) |
| <b>Globulaires</b><br>(protéines fonctionnelles) | <ul style="list-style-type: none"> <li>* chaînes enroulées, forme sphérique et compacte</li> <li>* solubles dans l'eau</li> <li>* en surface : cavités et protubérances pouvant insérer ou fixer des molécules spécifiques</li> </ul> | Enzymes (catalyseurs de réactions chimiques) ; hormones (messagers chimiques) ; protéines de stockage, de transport ; anticorps, etc.     |

### Les araignées, maîtres en matière de confection de soie

Les toiles d'araignées, constituées de protéines fibreuses dont l'alanine et la glycine sont les principaux acides aminés, ont des propriétés étonnantes. Bien que six fois moins denses que l'acier, les toiles sont cinq fois plus résistantes et capables de s'allonger cinq fois avant de retrouver leur taille initiale. Deux fois plus souples que le nylon et très légères, leurs applications potentielles sont nombreuses (fils de suture en chirurgie, fabrication de peau artificielle, de cordes de violon, recherche de matériaux écologiques).

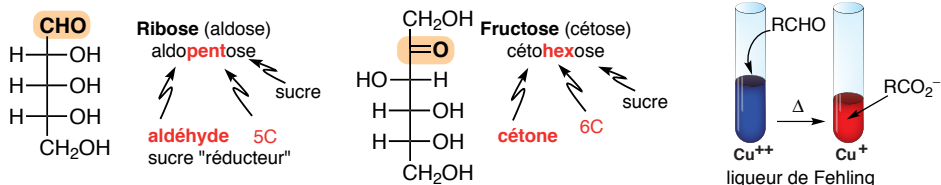


# 158 Les glucides

Les glucides (ou sucres ou oses), historiquement appelés carbohydrates,  $C_n(H_2O)_n$ , sont des polyhydroxyaldéhydes ou des polyhydroxycétone. Vitaux pour la matière vivante tant animale que végétale, ils assurent la libération et le stockage de l'énergie. Le D-Ribose et le D-2-désoxyribose sont constitutifs de l'ARN et de l'ADN. Les polysaccharides représentent, chez les plantes, 75 % de la matière solide. Liés aux protéines et aux lipides, les glucides jouent un rôle important dans les interactions de l'environnement cellulaire. On distingue les mono-, di- et polysaccharides.

## ▶ Les monosaccharides

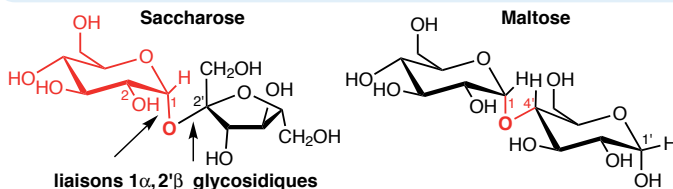
Les **monosaccharides** ne s'hydrolysent pas. Ils sont de deux types : les aldoses (fonction principale aldéhyde) et les cétooses (fonction principale cétone).



Un sucre est « **réducteur** » s'il possède une fonction aldéhyde (ou hémiacétal). Chauffé en présence de liqueur de Fehling (couleur bleue des ions cuivriques), un sucre réducteur est oxydé (la fonction aldéhyde est oxydée en acide carboxylique) et l'oxyde de cuivre ( $\text{Cu}_2\text{O}$  rouge brique des ions cuivreux) précipite.

## ▶ Les disaccharides

Les **disaccharides** conduisent par hydrolyse à deux monosaccharides. Le saccharose conduit au glucose et au fructose, le maltose à deux unités de glucose. La liaison formée par élimination d'eau entre deux hydroxyles de deux monosaccharides est appelée « liaison glycosidique ».



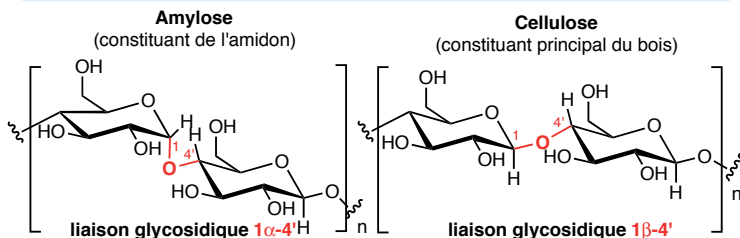
Le sucre de table ou saccharose est extrait de la betterave sucrière ou de la canne à sucre. Il peut représenter 12 à 20 % du poids sec de la plante.

## ▶ Les polysaccharides

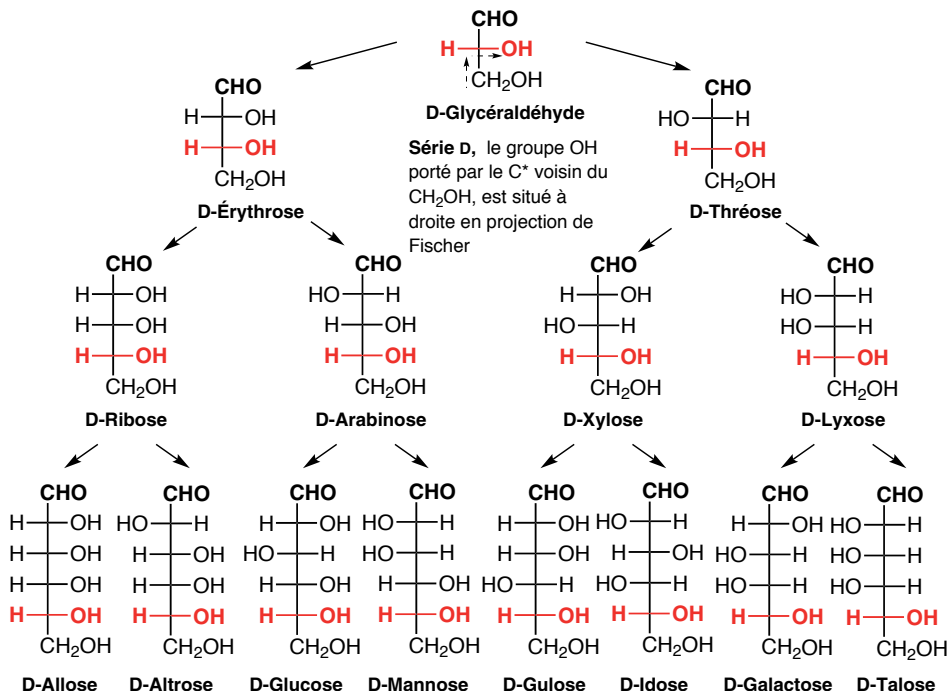


La cellulose est une matière première importante dans l'industrie (pâte à papier, fibres textiles synthétiques, additifs alimentaires, biocarburants).

Les **polysaccharides** conduisent par hydrolyse à n sucres simples.



Les projections de Fischer sont particulièrement adaptées à la représentation des monosaccharides qui comportent plusieurs centres stéréogènes. Les oses naturels appartenant presque toujours à la série D, la filiation des principaux sucres à partir du D-glycéraldéhyde est présentée ci-après.

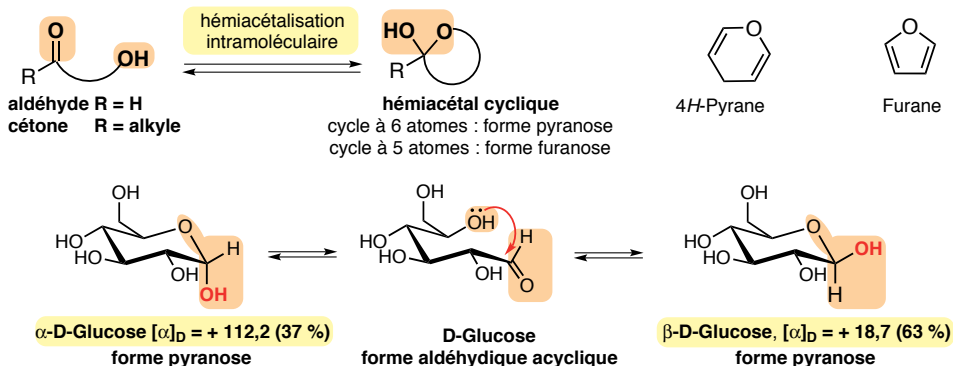


## Quelques propriétés des monosaccharides

Les glucides sont synthétisés dans les plantes vertes grâce à la photosynthèse. Ils constituent un réservoir chimique très dense d'énergie. Celle-ci est libérée lors de leur catabolisme dans les plantes et les animaux.

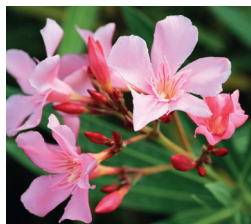
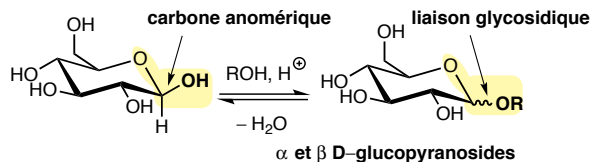


## ► L'hémicétalisation intramoléculaire

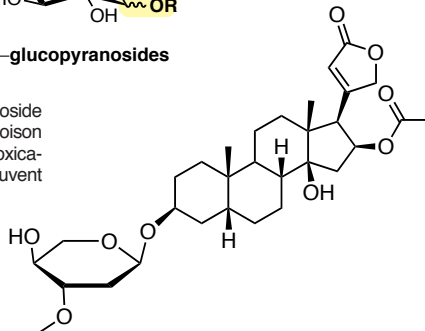


La réaction d'un hydroxyle avec la fonction carbonyle d'une même molécule conduit à un hémicétal cyclique. Cette réaction est à l'origine de la modification du pouvoir rotatoire d'une solution aqueuse de sucre, phénomène appelé **mutarotation**.

## ► L'acétalisation intermoléculaire : formation de glycosides (ou hétérosides)

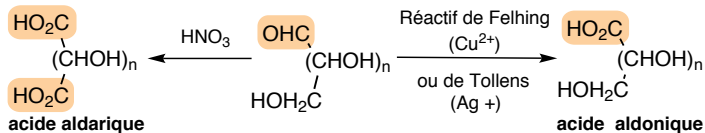


L'oléandrine est un hétéroside cardiotoxique, principal poison extrait du laurier-rose. L'intoxication à l'oléandrine est souvent mortelle.



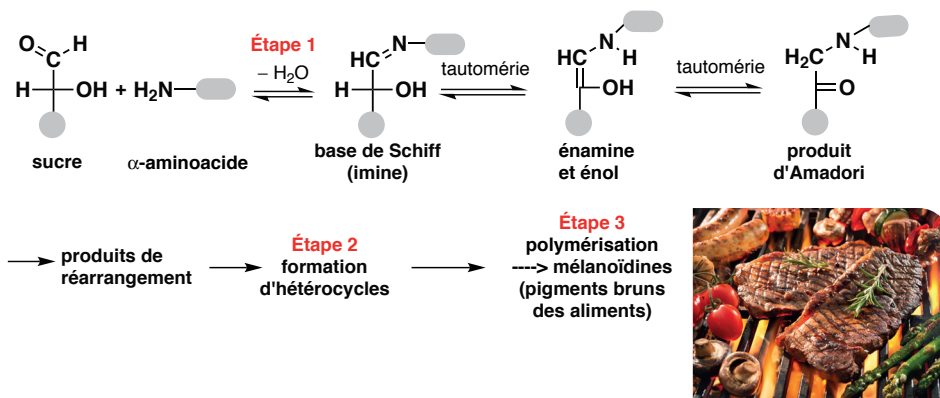
# Quelques propriétés des monosaccharides

## Oxydation des sucres

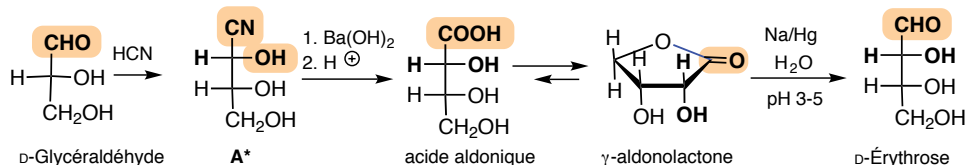


## La réaction de Maillard

La réaction de Maillard (glycation ou glycosylation non enzymatique des protéines), la plus importante de la chimie des aliments, est l'alliée quotidienne des boulangers, traiteurs, cuisiniers, torréfacteurs. Elle se manifeste par le brunissement des aliments, particulièrement lors des grillades ou torréfactions.



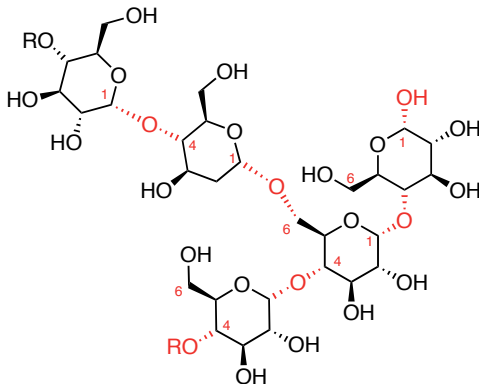
## Le passage d'un aldose à son homologue supérieur (synthèse de Kiliani-Fischer)



\* il se forme également l'épimère, facilement séparé

Les polysaccharides sont des **polymères** formés de monosaccharides. Amorphes, ils sont insolubles dans l'eau et n'ont pas de pouvoir sucrant. Certains sont assimilables par l'organisme (glycogène, amidon), d'autres non (fibres alimentaires : cellulose, pectine, gommés). En biologie, ils sont classés en **polysaccharides de réserve** (amidon chez les végétaux, glycogène chez les animaux), et **polysaccharides structuraux** (cellulose chez les végétaux, chitine chez les animaux).

### Glycogène



- homopolymère du glucose,
- liaisons  $\alpha$ -(1,4) glycosidiques,
- branchements  $\alpha$ -(1,6) tous les 8-10 résidus,
- réserve d'énergie chez les animaux.

### Cellulose

- homopolymère linéaire du glucose,
- liaisons  $\beta$ -(1,4) glycosidiques,
- liaisons hydrogène conférant insolubilité, aspect fibreux,
- chez l'Homme : absence de l'enzyme permettant de couper la liaison  $\beta$ -(1,4)-glycosidique et donc la cellulose n'est pas digérée (fibre alimentaire).

Les termites ainsi que d'autres organismes (bactéries, champignons) s'attaquent aux charpentes, transforment la cellulose du bois en sucres puis en méthane... de véritables usines de biocarburant ou de biogaz. Cette transformation de la cellulose est testée actuellement pour obtenir des biocarburants de deuxième génération à partir de résidus de bois et autres déchets végétaux.



### Amidon

Par chauffage dans l'eau en présence d'acide, l'amidon conduit à l'amylose (20 %) et à l'amylopectine (80 %).

#### Amylose :

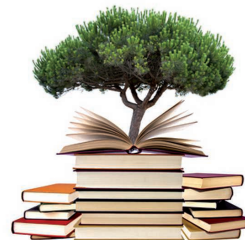
- homopolymère du glucose,
- pas de branchements,
- uniquement des liaisons  $\alpha$ -(1,4).

#### Amylopectine :

- homopolymère du glucose,
- liaisons  $\alpha$ -(1,4) et branchements  $\alpha$ -(1,6) comme le glycogène mais tous les 20-30 résidus.



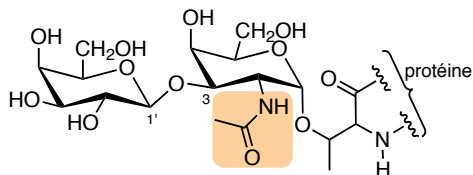
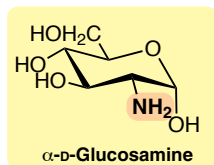
L'amidon représente 90 % des glucides de la pomme de terre.



La cellulose, principal constituant du bois, est la matière organique la plus abondante sur la Terre.

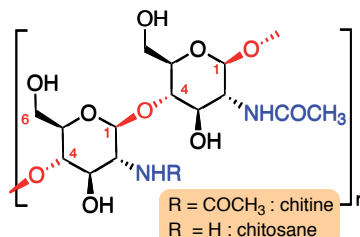
Les glucides azotés sont des saccharides dans lesquels un hydroxyle (OH) a été remplacé par une amine (ou un groupe *N*-acétylamino). Le plus simple d'entre eux et l'un des plus répandus est la **D-glucosamine**, extraite notamment des carapaces de crustacés et composante des cartilages. Elle entre dans la composition, par exemple, d'antibiotiques (streptomycine), de glycoprotéines et des groupes sanguins.

**glycoprotéine antigel** ( $\beta$ -galactosyl-1,3- $\alpha$ -*N*-acétylgalactosyl thréonine)



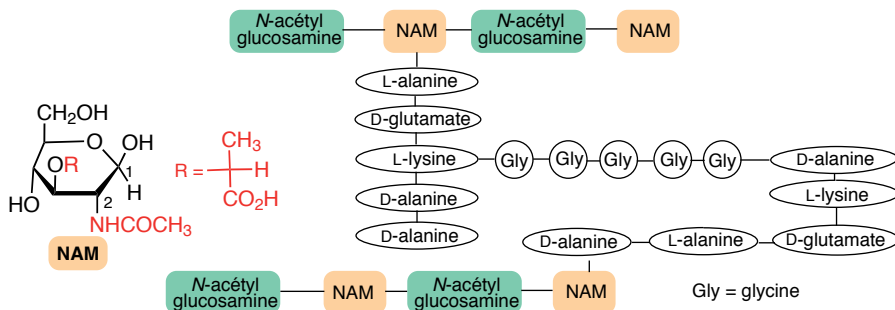
inhibe la formation de glace chez les poissons vivant en eaux glacées

La **chitine** est le deuxième biopolymère le plus abondant dans la nature après la cellulose. Elle est le constituant majoritaire des carapaces de crustacés (de 17 à 33 %) ainsi que des os de seiches. Elle est également présente dans la cuticule des insectes, dans les champignons. Par désacétylation, la chitine conduit au chitosane utilisé pour ses propriétés antibactériennes, antioxydantes, bio-adhésives.



- biocompatible
- liaison glycosidique  $\beta$ -(1-4)
- insoluble en milieu acide
- biodégradable

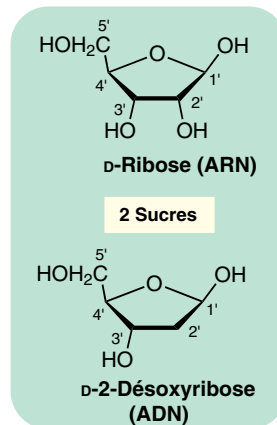
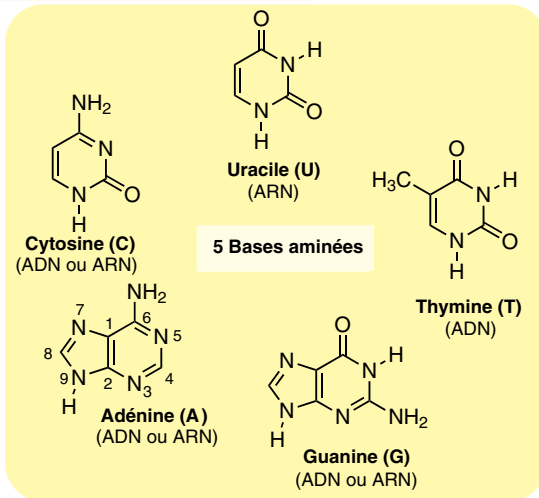
L'**acide  $\beta$ -*N*-acétylmuramique (NAM)**, éther de l'acide lactique et de la *N*-acétylglucosamine, est un composé spécifique du peptidoglycane des parois bactériennes.



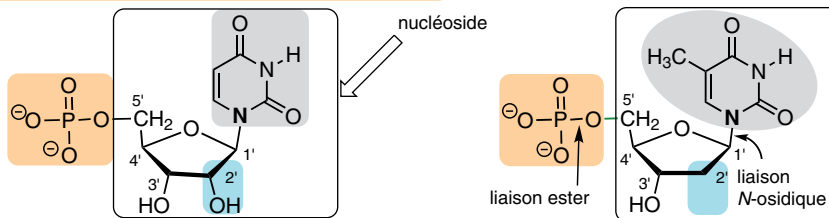
Structure schématisée du peptidoglycane de *Staphylococcus aureus* (staphylocoque doré)

Les acides nucléiques (acide désoxyribonucléique ADN et acide ribonucléique ARN) contiennent et transmettent l'information génétique des cellules. Ce sont des structures polymériques constituées de briques élémentaires, les nucléotides.

**Un nucléoside = un sucre + une base**

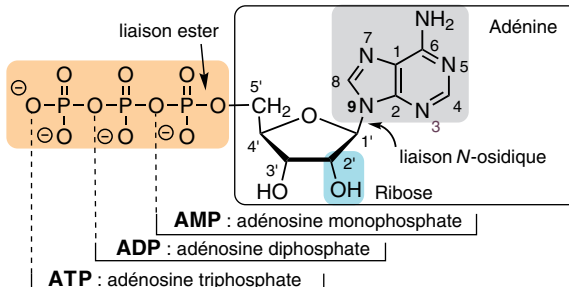


**Un nucléotide = un nucléoside + groupe(s) phosphate(s)**



**Uridine 5-phosphate** (spécifique de l'ARN)    **2'-Désoxythymidine 5-phosphate** (spécifique de l'ADN)

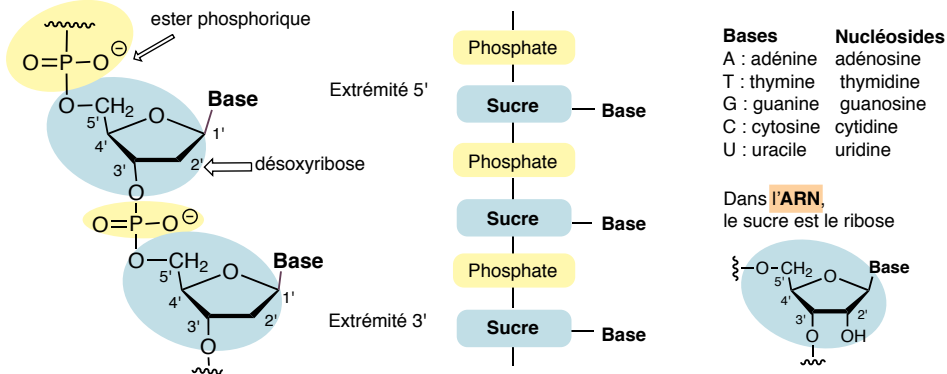
L'ATP est une molécule indispensable à la vie de la cellule. Elle est capable d'emmagasiner l'énergie fournie par la dégradation des molécules organiques (catabolisme) et de la restituer selon les besoins (anabolisme, synthèse des glucides, lipides, protides).



# Les acides nucléiques : l'ADN 164

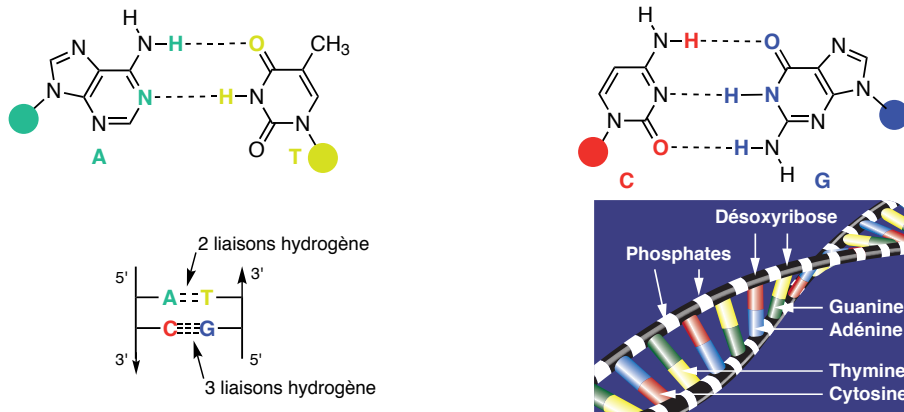
Les nucléotides sont aux acides nucléiques ADN et ARN ce que les acides aminés sont aux protéines. Ils en constituent les unités monomères. Les liaisons entre les monomères sont assurées par des esters phosphoriques entre le groupement hydroxyle en 3' d'un ribose (ARN) ou d'un désoxyribose (ADN) et l'hydroxyle en 5' d'un autre.

## ► Structure primaire de l'ADN



## ► Structure secondaire de l'ADN

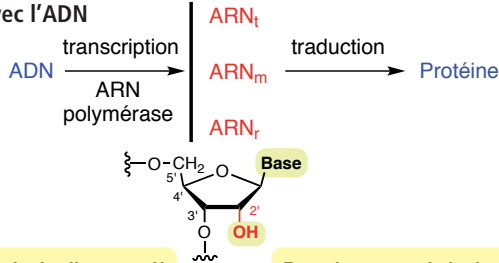
L'ADN est formé de deux brins antiparallèles (associés et orientés dans des directions opposées) d'acides nucléiques enroulés en double hélice autour du même axe avec un pas à droite. Les bases accrochées sur la chaîne alternant le motif sucre-phosphate sont dirigées vers l'intérieur de l'hélice. Les deux brins sont reliés au niveau des bases par des liaisons hydrogène entre deux paires de bases AT ou CG. L'ADN contient l'information génétique et assure sa transmission au cours de la division cellulaire.



# 165 Les acides nucléiques : l'ARN

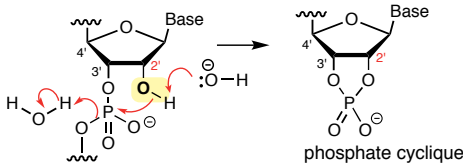
Les ARN sont issus de la transcription de l'ADN par une enzyme (l'ARN polymérase). Il existe plusieurs familles d'ARN dont chacune possède une structure et une fonction particulière lors de la synthèse des protéines : les ARN messagers (ARNm), les ARN de transfert (ARNt) portant des acides aminés et permettant leur incorporation dans les protéines, les ARN ribosomiques (ARNr) entrant dans la composition des ribosomes.

► **L'ARN. Comparaison avec l'ADN**



**Présence du groupe hydroxyle du ribose en 2'**

⇒ conduit à une molécule chimiquement plus **labile**



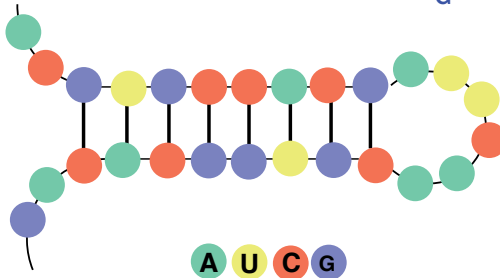
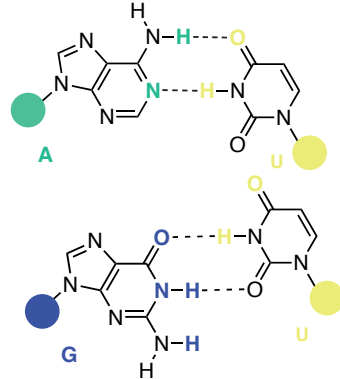
⇒ et à une molécule plus **polaire** d'où une géométrie différente de celle de l'ADN :

- **molécule linéaire** « courte »
- l'ARN peut adopter des conformations très différentes, étroitement liées à sa fonction. Ainsi, certaines molécules d'ARN sont **simple brin** (le plus souvent), en tige boucle, en feuille de trèfle, etc.
- structure 3D complexe permettant des **fonctions catalytiques**

**Remplacement de la thymine (T) par l'uracile (U)**

⇒ Appariements des bases

En plus des 2 appariements AU, CG, l'ARN tolère des appariements GU provoquant une légère distorsion du squelette ribose phosphate



ARN : Structure « en épingle à cheveux », ou tige-boucle

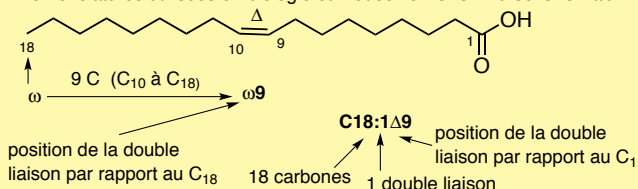
Les acides gras constituant des lipides sont des acides carboxyliques à longue chaîne carbonée (nombre pair d'atomes de carbone, 4 à 18 le plus souvent) contenus dans des graisses animales et végétales. Ils sont dits « saturés » lorsque la chaîne ne contient que de simples liaisons C-C, « insaturés » lorsqu'ils comportent au moins une double liaison C=C. Une quarantaine d'acides gras sont naturels. Les acides linoléique et linoléique sont dits « essentiels » car, les animaux ne les synthétisant pas, ils doivent nécessairement être apportés par l'alimentation.

## Nomenclature

**Nomenclature systématique :** acide *cis*-9-octadécénoïque

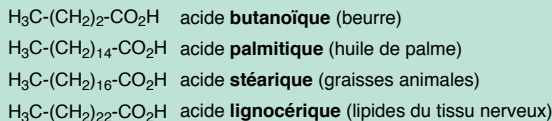
Nomenclature triviale : **acide oléique**

Nomenclatures utilisées en biologie et médecine : **C18:1 $\Delta$ 9** ou **C18:1 $\omega$ 9**



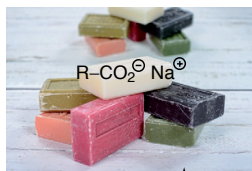
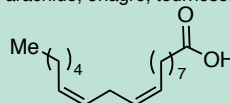
## Acides gras saturés

- \* les plus abondants chez les mammifères
- \* nombre pair d'atomes de carbone



## Acides gras insaturés

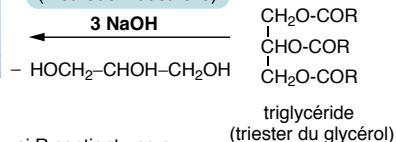
- \* le plus abondant : l'acide **oléique** (huiles : olive, noisette.. graisses : canard, porc...)
- \* acide **linoléique** C18:2 $\Delta$ 9,12 ou C18:2 $\omega$ 6  
huiles : arachide, onagre, tournesol, maïs)



addition d'iode :  
méthode d'évaluation  
du degré d'insaturation  
de l'acide gras

saponification  
(méthode industrielle)

3 NaOH



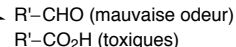
si R contient une ou  
des doubles liaisons

si R contient une ou  
des doubles liaisons

**acide gras**  
R-CO<sub>2</sub>H

H<sub>2</sub> [cat]

O<sub>2</sub>  
rancissement

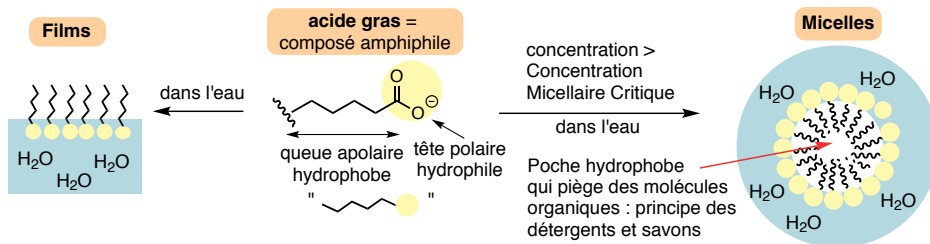


réaction transformant les huiles en margarines

T<sub>fusion</sub> acides gras saturés > T<sub>fusion</sub> acides gras insaturés

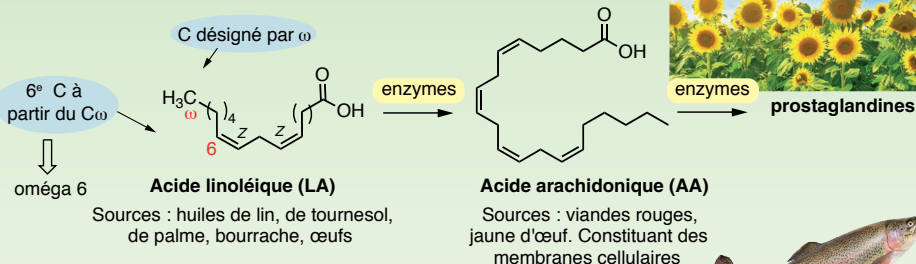
**Le point de fusion.** La longueur de la chaîne des acides gras saturés élève la température de fusion alors que la présence d'insaturations dans la chaîne carbonée la diminue. Les acides gras imposent leur état physique à la majorité des lipides. Ainsi par exemple, les acides gras seront saturés ou à longue chaîne pour les tissus protégeant les organes de mammifères ou pour les revêtements cireux des végétaux et des insectes. Ils seront insaturés pour assurer la fluidité des membranes cellulaires.

**Comportement en milieu aqueux.** Pour des chaînes carbonées supérieures à 4-5 atomes de carbone, les acides gras sont insolubles dans l'eau. À la surface de l'eau, les molécules d'huile forment une couche mono-moléculaire. Dans l'eau, les sels de sodium ou potassium d'acides gras (savons) s'organisent en micelles (émulsion).

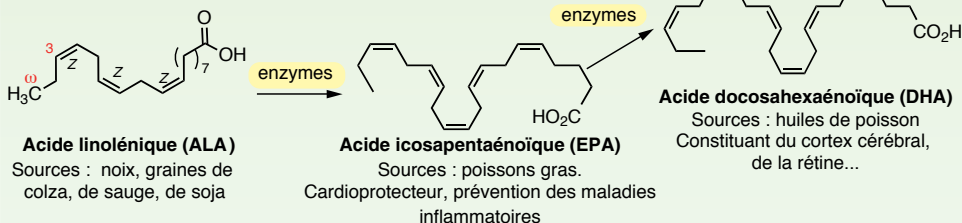


### Quelques acides gras médiatisés

#### Famille oméga 6



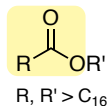
#### Famille oméga 3



# Les lipides saponifiables simples 167

Les lipides (du grec *lipos*, graisse) sont des molécules naturelles faiblement solubles dans l'eau et solubles dans les solvants non polaires (heptane, toluène, chloroforme, diéthyléther). Ils sont classés en lipides saponifiables, c'est-à-dire contenant une liaison ester (hydrolysable), et en lipides non saponifiables. Les lipides ont de multiples rôles dans la matière vivante : matériaux de structure (composants des membranes cellulaires, couches de protection de cellules), réserves intracellulaires d'énergie, molécules « signal ». Les lipides simples ne contiennent que du carbone, de l'oxygène et de l'hydrogène.

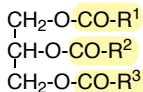
## Cires (ou cériques) (esters d'acides gras)



- Températures de fusion élevées.
- Nombreuses fonctions dans les organismes vivants : revêtement protecteur de l'exosquelette des insectes, revêtement hydrofuge des plumes d'oiseaux, de la laine des moutons, sur les feuilles des plantes pour éviter l'évaporation de l'eau.
- Multiples utilisations : bougies, cirages, cosmétiques, formulations de vernis...



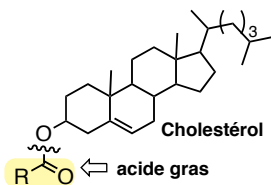
## Graisses ou triglycérides : triesters du glycérol et d'acides gras



- Constituants principaux des graisses animales et des huiles végétales utilisés notamment pour le stockage de l'énergie.
- $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 = 4 \text{ à } 18$  atomes de carbone (16 et 18 le plus souvent, 4 pour le beurre)
  - Les corps gras naturels sont constitués le plus souvent d'un mélange de triglycérides et ont donc une large plage de fusion. Le beurre de cacao est une exception. Le chocolat, composé principalement d'un seul triglycéride ( $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 =$  acides palmitique, oléique ou stéarique) fond à  $30\text{-}35 \text{ }^\circ\text{C}$ .



## Stérides : esters d'acide gras et de stérol



Chez les animaux, le cholestérol est le stérol le plus abondant. Ses esters d'acides gras sont :

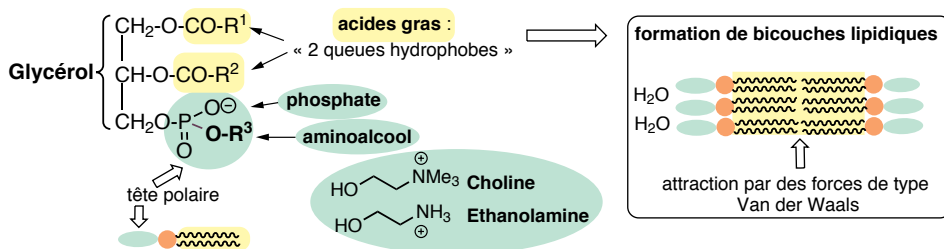
- les principaux constituants des glandes surrénales
- accumulés dans les plaques d'athérosclérose
- synthétisés dans le plasma par réaction du cholestérol et de la phosphatidylcholine.

# 168 Les lipides saponifiables complexes

Les lipides complexes comportent un ou plusieurs hétéroatomes (phosphore, azote, soufre).

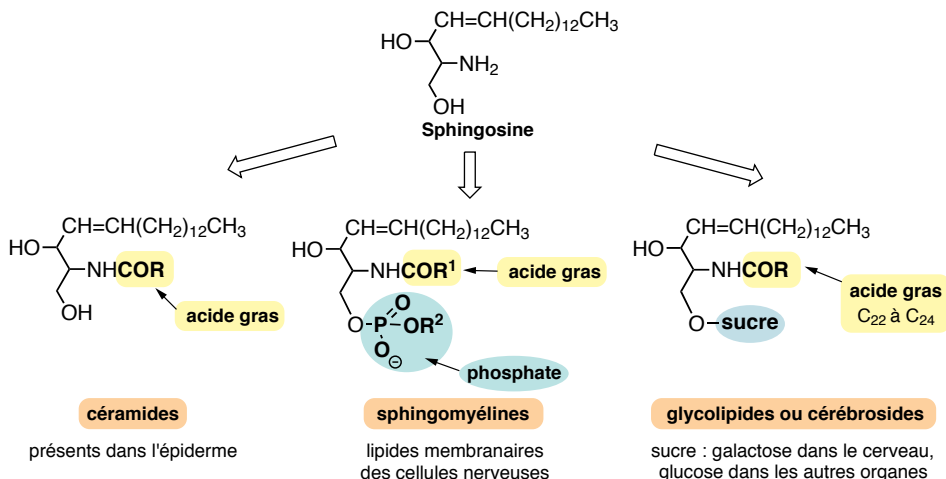
## ► Les phospholipides

Les phospholipides sont des dérivés du glycérol-3-phosphate, les fonctions alcools étant estérifiées par des acides gras. Ces composés sont chiraux de configuration *R*.



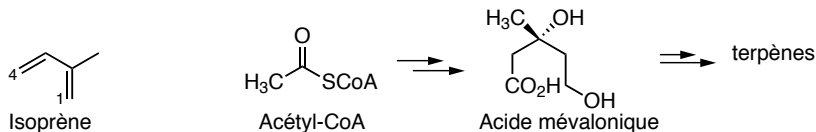
Constituants prépondérants des membranes cellulaires, les phospholipides s'assemblent en « bicouches lipidiques ». Les phosphatidylcholines ou « lécithines » dans lesquels l'aminoalcool est la choline, sont présents dans le tissu nerveux, les globules rouges et le jaune d'œuf. Dans les céphalines, constituants du tissu cérébral, la choline est remplacée par l'éthanolamine.

## ► Les lipides dérivés de la sphingosine



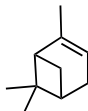
Au sens strict, les terpènes (du nom de l'arbuste méditerranéen, le térébinthe) sont des hydrocarbures de formule générale  $(C_5H_8)_n$ . De nombreux produits naturels de cette famille présentent également une fonction oxygénée. Dans les végétaux, ce sont souvent des composés odorants. Extraits sous forme d'huiles essentielles ils constituent l'une des bases des industries des parfums, des arômes. Ils possèdent parfois des propriétés physiologiques puissantes et spécifiques : vitamines, phéromones par exemple.

Du point de vue structure, les terpènes peuvent être considérés comme des polymères de l'isoprène bien qu'ils ne soient pas formés à partir de ce diène mais à partir de l'acide mévalonique.



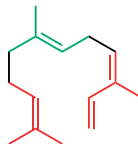
### Monoterpènes (C10)

L' $\alpha$ -pinène est le constituant principal (> 70 %) de l'essence de térébenthine, oléorésine obtenue par le gemmage de pins maritimes.



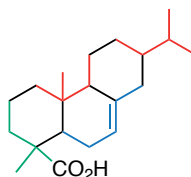
### Sesquiterpène (C15)

L' $\alpha$ -farnésène dont les doubles liaisons sont de configuration *E, E*, est le seul stéréoisomère naturel. Il se trouve à la surface des pommes vertes et leur donne une odeur caractéristique.

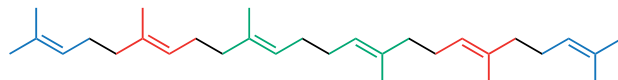


### Diterpène (C20)

L'acide abiétique constituant de la résine de pins est source de colophane. C'est un agent protégeant le bois des champignons et des insectes.



### Triterpène (C30)



Le squalène, extrait du foie de requin, est présent dans tous les organismes supérieurs. Il est le précurseur commun des stéroïdes (notamment du cholestérol), aussi bien animaux que végétaux, et de quelques vitamines (vitamines D). Il assure la fluidité des membranes cellulaires. Les nouveau-nés humains possèdent des quantités relativement abondantes de squalène dans le sang. Cette concentration dans le corps diminue à partir de 30-40 ans, cette diminution étant moindre chez les sportifs de haut niveau. Le squalène est utilisé en cosmétique, dans certains vaccins et comme complément alimentaire.

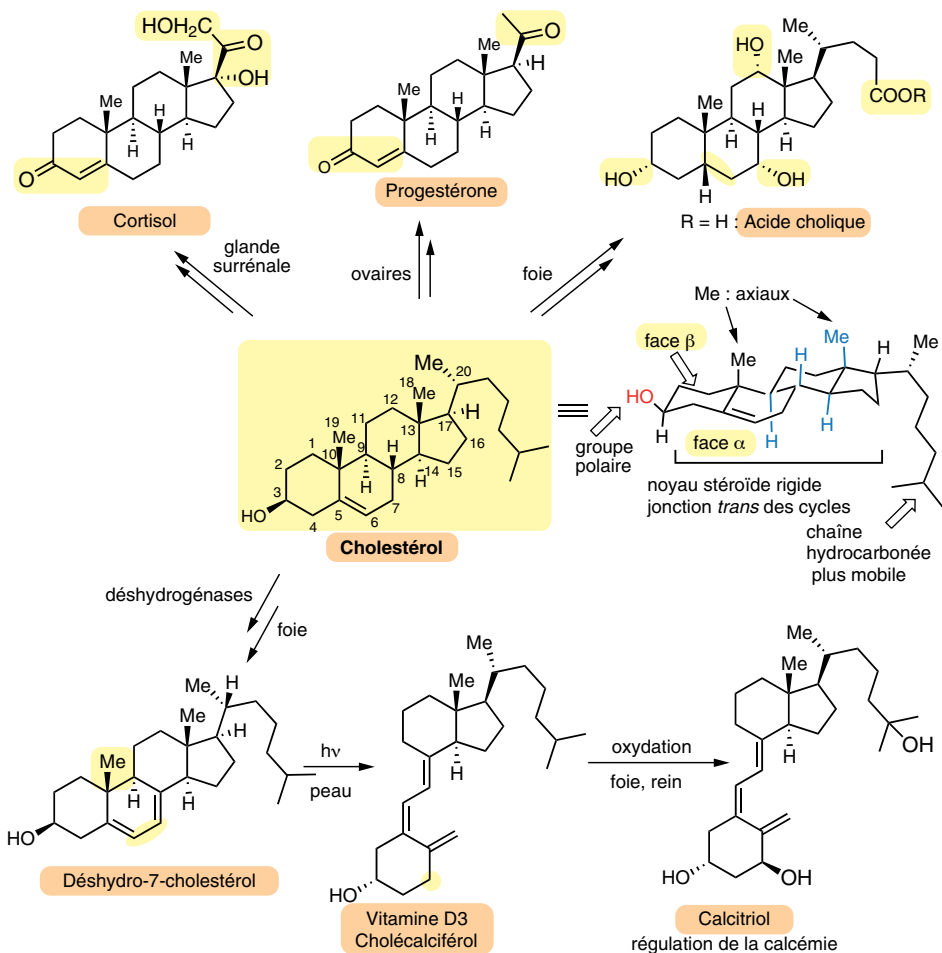


# 170 Le cholestérol et les stéroïdes

Le cholestérol, extrait des calculs biliaires dès le milieu du XVIII<sup>e</sup> siècle, est indispensable à la survie du règne animal. Le dérèglement de son métabolisme est à l'origine de pathologies graves. Parmi les 256 stéréoisomères possibles, un seul (le 3β-ol, lévogyre) est trouvé dans la nature. Formé par polycyclisation d'un terpène, le squalène, le cholestérol est précurseur des hormones et de la vitamine D, indispensable à la fixation de calcium. La plus grande partie du cholestérol circule dans le sang sous forme d'esters (stérides).

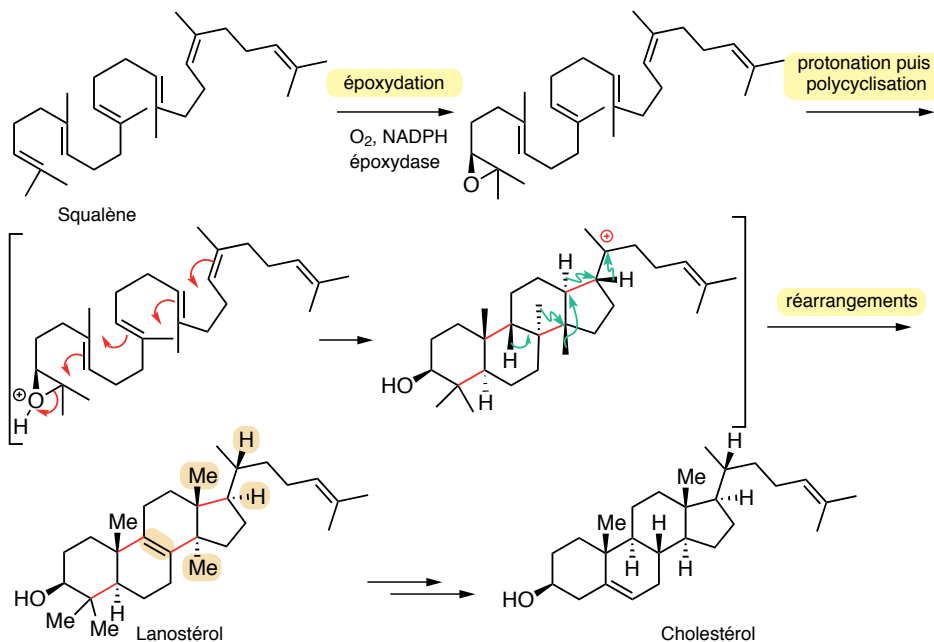


1,4 % de cholestérol dans le jaune d'œuf !



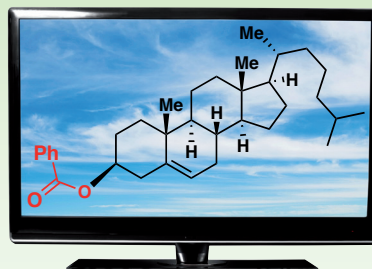
# Le cholestérol et les stéroïdes 170

Les terpènes (le squalène en particulier) sont à l'origine des stéroïdes. La synthèse du cholestérol commence par l'époxydation sélective d'une double liaison. L'ouverture de l'époxyde par une double liaison (attaque nucléophile) s'accompagne de la formation d'une liaison C-C et par celle d'un carbocation. Une série de cyclisations puis de réarrangements et une élimination finale ont ensuite lieu, conduisant au lanostérol, précurseur du cholestérol.



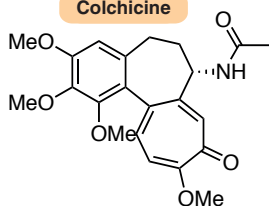
## Le cholestérol à l'origine des cristaux liquides

En cherchant à déterminer la structure du cholestérol, F. Reinitzer, un botaniste autrichien, prépara en 1888, le benzoate de cholestéryle. Il mesura une température de fusion à 145,5 °C et observa qu'en chauffant davantage, le liquide trouble devenait limpide à 178,5 °C. O. Lehmann étudia le phénomène et introduisit le concept de cristal liquide. G. Friedel, à partir de 1909, caractérisa le nouvel état de la matière, appelé mésomorphe, par cristallographie. Cet état présente une organisation moléculaire intermédiaire entre celle d'un solide monocristallin et celle d'un liquide. Longtemps curiosités de laboratoire, les cristaux liquides envahissent maintenant la vie quotidienne : écrans à cristaux liquides (LCD), thermomètres, téléphones portables, baladeurs MP3, montres...



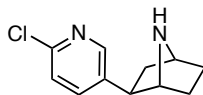
Les alcaloïdes sont des composés organiques d'origine naturelle, azotés, basiques. Ils sont produits principalement par les plantes mais aussi par les bactéries, les champignons et certaines espèces animales. Ils sont dotés d'activités pharmacologiques notamment sur le système nerveux. Très actifs voire toxiques, plusieurs d'entre eux (opium, coca, belladone, colchique, quinquina, curare) sont utilisés depuis des millénaires. Les alcaloïdes servent à la survie des plantes en les protégeant des animaux phytophages ou autres prédateurs. Chez les animaux, ce sont des éléments de défense ou de communication. Leur synthèse a lieu dans les organes de croissance, dans les parties aériennes d'une plante et le lieu de stockage n'est pas nécessairement le même. La grande diversité et la complexité des alcaloïdes interdisent un classement unique.

## Colchicine



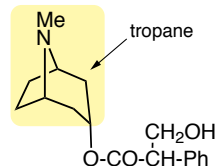
La colchicine est très toxique, extraite du colchique d'automne. Elle est utilisée en particulier pour le traitement de la goutte.

## Épipatidine



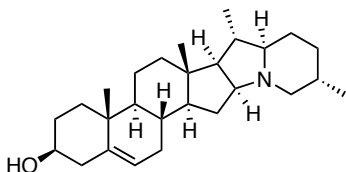
L'épipatidine est présente dans la peau de la grenouille *Epipedobates tricolor*. C'est un analgésique environ deux cents fois plus puissant que la morphine. Toutefois, très toxique, elle ne peut être utilisée comme médicament.

## Atropine



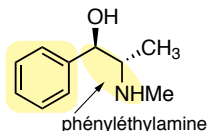
Extraite de la belladone ; l'énantiomère (-) de l'atropine est le plus actif. Anticholinergique, l'atropine est utilisée pour traiter des troubles cardiaques, pour la vasodilatation des pupilles...

## Solanidine



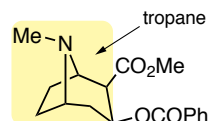
La solanidine est un alcaloïde toxique issu de la décomposition des glycoalcaloïdes de la pomme de terre. De mauvaises conditions de stockage, ainsi que des délais trop longs entre l'épluchage et la cuisson, sont très favorables à la synthèse de cet alcaloïde.

## Éphédrine



La (-)-(1*R*,2*S*)-éphédrine. L'éphédrine est de la famille des amphétamines. Elle a un effet vasopresseur et décongestionnant, plus puissant que celui de l'adrénaline.

## Cocaïne



Isolée des feuilles de coca, la cocaïne est un puissant stimulant du système nerveux, mais crée une dépendance. Jusqu'en 1929, le Coca-Cola® contenait de la cocaïne.

Les enzymes sont des **protéines** (Fiche 157) synthétisées par les êtres vivants. Elles catalysent les réactions biochimiques dans l'organisme. Sans enzyme, la même réaction chimique demanderait des durées et des températures beaucoup plus élevées. Les enzymes possèdent toutes les caractéristiques des **catalyseurs** (Fiche 45). Elles sont **spécifiques d'une réaction donnée**, c'est-à-dire qu'elles catalysent toujours la même transformation d'un substrat spécifique. Certaines enzymes fonctionnent avec une **coenzyme**, molécule organique participant à la réaction catalytique. Si celle-ci est fortement liée à l'enzyme (liaison covalente) elle est appelée « **groupe prosthétique** ».

### Trois catégories d'enzymes

- métaboliques (fonctionnement de la cellule)
- digestives (dégradation de la nourriture)
- alimentaires (dans les aliments crus, germés ou obtenus à partir de végétaux, d'animaux ou de fermentation)

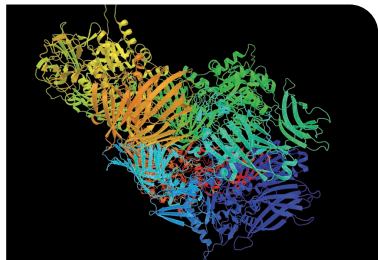
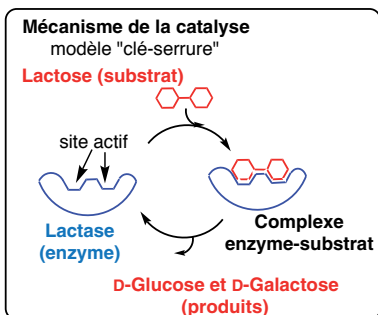
La nomenclature d'une enzyme comporte

- 1) le nom du substrat de l'enzyme
- 2) le type de réaction catalysée
- 3) le suffixe " ase "

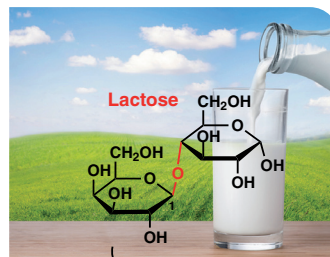
exemple : glucose-6-phosphate isomérase

### Enzymes et réactions catalysées

- **Oxydoréductases** (effectuent les oxydations et les réductions)
- **Transférases** (transfert du groupe fonctionnel d'une molécule à une autre molécule)
- **Hydrolases** (coupure des liaisons avec fixation de H et OH issus de l'eau)
- **Lyases** (coupure des liaisons par d'autres modes que l'hydrolyse)
- **Isomérases** (réaction d'isomérisation)
- **Ligases** (formation des liaisons entre un atome de carbone et un autre atome)



Lactase



Lactase (hydrolase)  
coupure du lactose pour digérer le lait ou pour la production de lait sans lactose

**D-Galactose + D-Glucose**



absence de lactase dans l'intestin

intolérance alimentaire

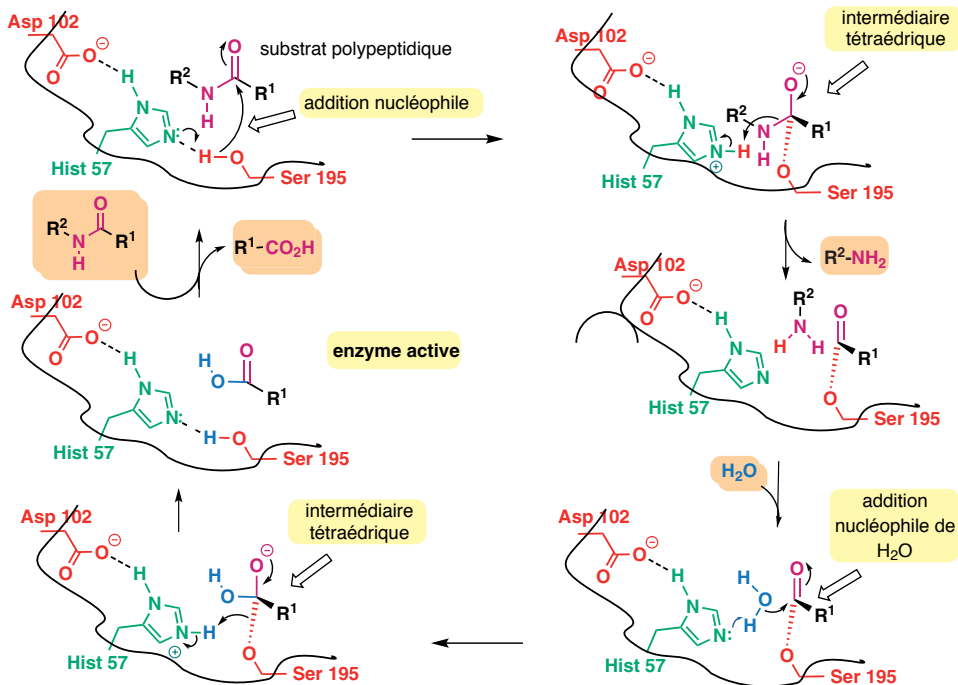
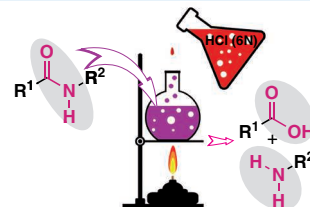


# 173 Un exemple de chimie organique in vivo

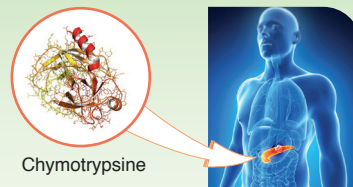
Les organismes vivants fonctionnent grâce à de nombreuses réactions de la chimie organique, effectuées souvent d'une façon plus complexe. Elles utilisent des catalyseurs spécifiques et très efficaces, les enzymes, des protéines capables d'accélérer des réactions difficiles dans des conditions très douces.

Ainsi, par exemple, la fonction amide (constitutive de la liaison peptidique) est très stable. Sa durée de vie est estimée à 1 000 ans à pH neutre, sans catalyseur. Au laboratoire, son hydrolyse requiert un chauffage de plusieurs heures dans l'acide chlorhydrique concentré.

La puissance catalytique des enzymes est bien traduite dans le cas de la chymotrypsine, une « protéine à sérine » produite par le pancréas chez l'homme. Elle est capable d'hydrolyser les liaisons peptidiques des protéines de façon très sélective (coupure du côté C-terminal des acides aminés aromatiques Phe, Trp, et Tyr).



Le mécanisme de la chymotrypsine, une protéase, fait intervenir séquentiellement des fonctions des chaînes latérales de certains acides aminés, notamment l'histidine 57 et la sérine 195 du site catalytique de l'enzyme.





**14**

La chimie industrielle

Le domaine de la **Chimie** se répartit en **trois grands secteurs** professionnels.

### ► La chimie de base (ou chimie lourde)

La chimie de base est composée de deux sous-secteurs : la **chimie minérale** et la **chimie organique**.

**Caractéristiques :**

- produits de **gros tonnages**
- **matières premières** facilement **accessibles**
- **peu d'étapes** de réaction
- **installations de grande capacité** « chimie lourde »

**But :** Production des « grands intermédiaires de la chimie » : éthylène, propène, éthanol, benzène... à partir de pétrole, de matières premières renouvelables végétales ou animales.



### ► La chimie de spécialités

**Caractéristiques :**

- **volumes plus faibles** que ceux de la chimie lourde
- **innovation** importante
- **prix unitaires élevés**

**But :** Fabrication de produits à propriétés bien définies pour un usage spécifique (cosmétiques, produits phytosanitaires, peintures et vernis, explosifs, colles, etc.).



Pulvérisation d'un insecticide

### ► La chimie fine

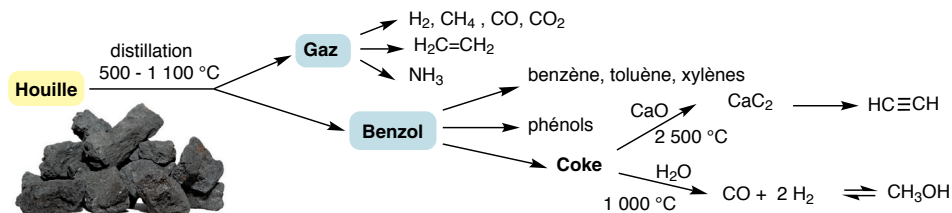
**Caractéristiques :** identiques à celles de la chimie de spécialités.

**But :** Fabrication à partir des produits de la chimie lourde (grands intermédiaires, extraits animaux ou végétaux) de molécules complexes (exemple : principes actifs de médicaments que la Pharmacie formule pour son utilisation en santé animale ou humaine). Les produits élaborés peuvent être très coûteux.

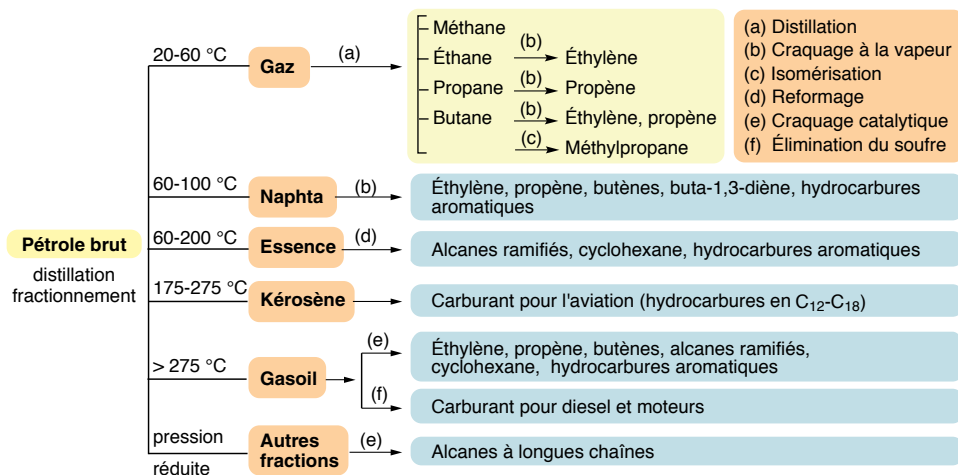


Exemple : le diclofénaç, principe actif du Voltarène (anti-inflammatoire)

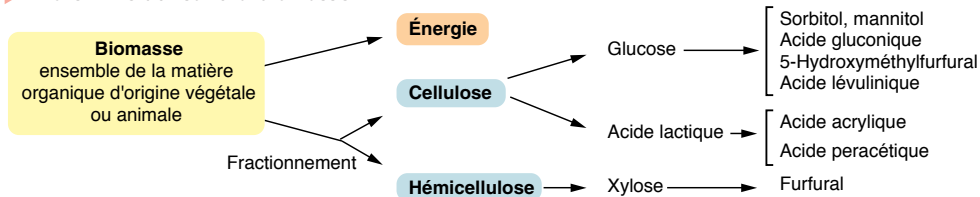
► La carbochimie : chimie des produits dérivés de la houille



► La pétrochimie : chimie des dérivés du pétrole



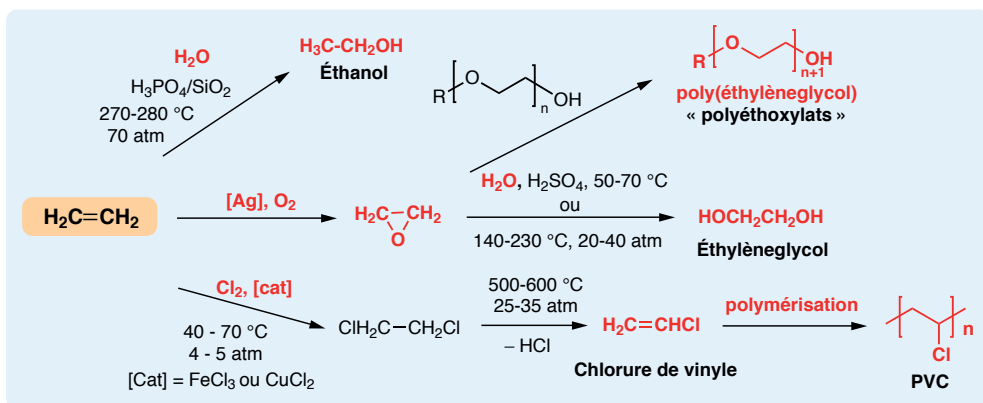
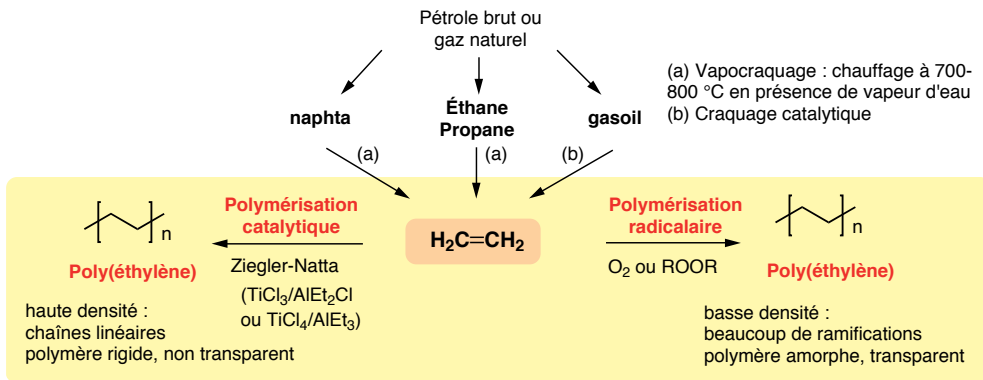
► La chimie utilisant la biomasse



L'amidon contenu dans les grains de maïs, ingrédient traditionnel de l'industrie alimentaire, a de nombreux usages chimiques non-alimentaires (papeterie, pharmacie, textiles, colles). Ses dérivés sont présents dans les peintures.



L'éthylène (éthène) est le plus important produit organique par son tonnage (production mondiale en 2018 : 185 millions de tonnes dont 20 en Europe, 28 aux États-Unis et 25 en Chine). C'est la matière première utilisée pour la fabrication d'un large éventail de composés allant des plastiques aux solutions antigel et aux solvants.



Vannes de tuyauterie en PVC



Emballages en poly(éthylène)

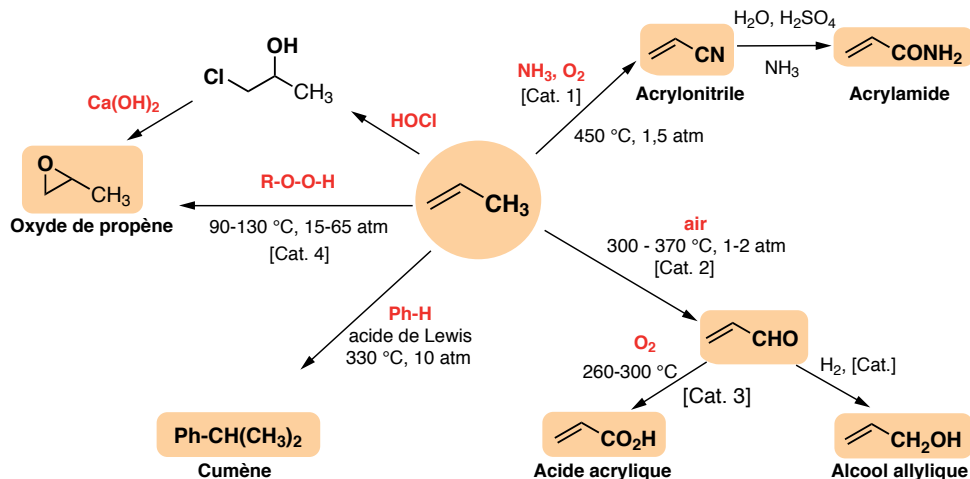
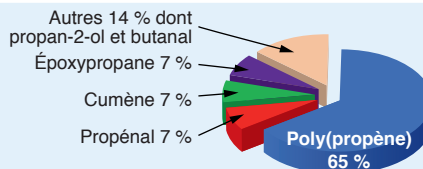


L'éthylèneglycol est utilisé comme antigel ou dégivrant (ici pour un avion)

Le propène (ou propylène) est, avec une production mondiale en 2018 : 120 Mt dont 27,2 en Chine, 16,2 aux États-Unis et 15,2 en Europe, la seconde molécule de la pétrochimie. Il est obtenu par :

- vapocraquage du propane et du butane issus du gaz naturel et du pétrole,
- vapocraquage du naphta
- craquage catalytique du gasoil et du propane.

65 % du propène sont utilisés sous forme polymérisée [poly(propène)], le reste étant transformé en grands intermédiaires de synthèse (propénal, époxypropane, cumène, etc.).



[Cat. 1] =  $\text{BiO}_3 \cdot \text{MoO}_3$  ; [Cat. 2] = [Bi], [P], [Mo] + additif (Fe, Co) ; [Cat. 3] = [Mo] + additif (V, W, Fe, Ni, Mn, Cu) ; [Cat. 4] = [Mo], [V], [Ti].

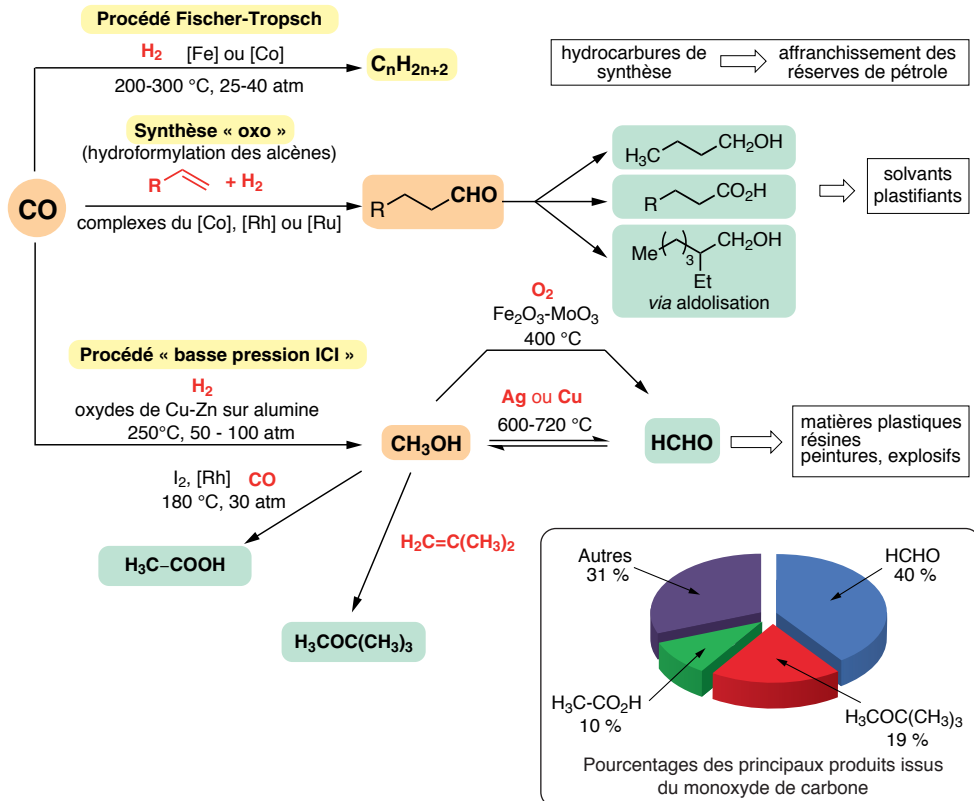
## Le poly(propène) est partout

Grâce à ses propriétés (bon marché, non toxique, indéchirable, chimiquement inerte, recyclable, isolant électrique, etc.), le poly(propène) est très présent dans une voiture depuis le tableau de bord, l'habillage de l'habitacle jusqu'au pare-chocs et au réservoir d'essence, en passant par les charnières ! Il est également utilisé – entre autres – pour la fabrication de vêtements professionnels jetables (blouses, charlottes, masques chirurgicaux, etc.), de sacs tissés à haute résistance, mais aussi de pailles pour boire.

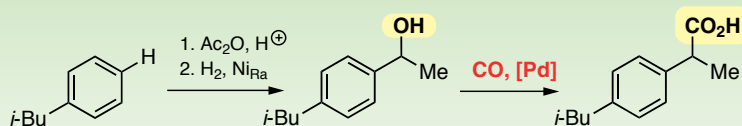


# 178 Quelques transformations du monoxyde de carbone

Gaz incolore et inodore, peu soluble dans l'eau, connu pour sa grande toxicité, le monoxyde de carbone CO est produit en mélange avec l'hydrogène (gaz de synthèse  $\text{CO} + \text{H}_2$ ) à partir du charbon, du gaz naturel ou de la biomasse. Il permet l'accès à des hydrocarbures synthétiques et à de multiples composés fonctionnels.



## La synthèse industrielle « verte » de l'ibuprofène

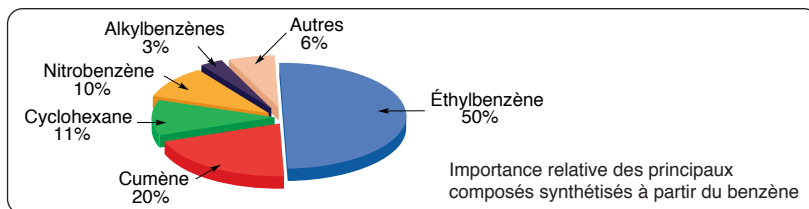
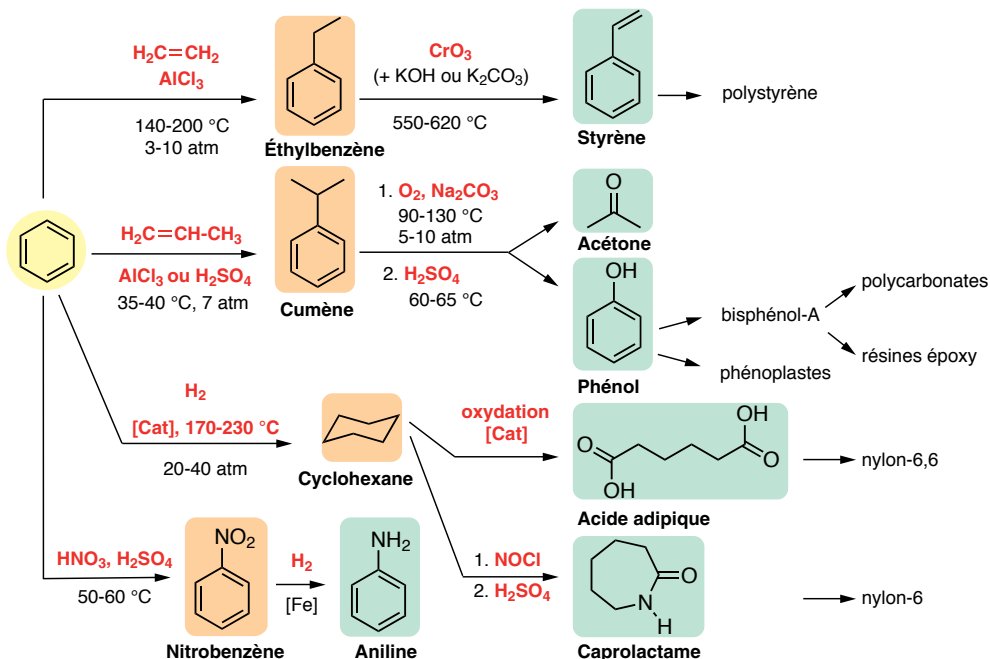


L'ibuprofène, principe actif de plusieurs antalgiques commerciaux (Advil®, Nurofen®, Spedifen®...), est produit à l'échelle de milliers de tonnes en trois étapes, la dernière utilisant le monoxyde de carbone en présence d'un complexe du palladium. Cette synthèse est un bel exemple de chimie respectueuse de l'environnement avec son économie d'atomes, ses déchets limités et ses réactions catalytiques.

# Le benzène et quelques dérivés 179

Le benzène (80 %) provient du vapocraquage ou du reformage catalytique (aromatisation des alcanes) du naphta ; les 20 % restants sont issus de la désalkylation ou de la dismutation du toluène.

Le benzène (consommation mondiale en 2018 : 54,5 millions de tonnes) est utilisé en grande partie (plus de 85 %) pour la synthèse de précurseurs (cumène, cyclohexane, alkylbenzènes...) de polymères.



Les sources naturelles du benzène incluent les volcans et les feux de forêts, lieux où des composés riches en carbone subissent une combustion incomplète. Le benzène est aussi présent dans la fumée de cigarette !

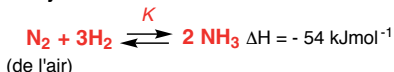


# 180 L'industrie des dérivés azotés

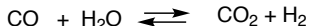
L'industrie des amines est centrée sur l'ammoniac ( $\text{NH}_3$ ), qui est produit mondialement à l'échelle de 164,7 millions de tonnes (2018). Il est obtenu par réduction du diazote par le dihydrogène, qui est lui-même formé par réaction entre le méthane et l'eau. L'ammoniac est essentiellement utilisé pour la fabrication d'engrais (nitrate d'ammonium). Il peut être directement injecté dans les sols à fertiliser.



## Synthèse de l'ammoniac



$\text{H}_2$  est produit par reformage de  $\text{CH}_4$  et conversion de CO par la vapeur d'eau :



La constante d'équilibre  $K$  est faible et diminue avec la température. Il faut donc opérer à forte pression (environ 245 atm)

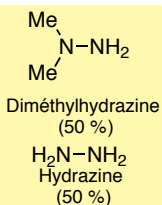
Le nitrate d'ammonium, résultant de la neutralisation de  $\text{HNO}_3$  par  $\text{NH}_3$  est une source d'azote pour les plantes. C'est ce composé qui est mis en cause dans l'explosion de l'usine AZF à Toulouse en 2011 et celle au port de Beyrouth en 2020.



## Les hydrazines utilisées comme propergol

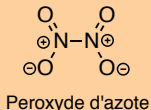
Les carburants pour fusée doivent concentrer le maximum d'énergie pour le minimum de poids. Ce sont des amines réductrices qui sont le plus souvent utilisées. La *N,N*-diméthylhydrazine en mélange avec l'hydrazine est le comburant qui réagit avec le peroxyde d'azote avec une forte libération d'énergie et une forte poussée grâce aux gaz éjectés.

Réducteur



Propergol (Aerosine 50)

Oxydant



## L'acide nitrique

L'acide nitrique est un **oxydant puissant**, couramment utilisé comme **agent de nitration** en chimie organique. Il est produit à l'échelle de 60 millions de tonnes/an et sert à 80 % dans la production d'engrais (voir plus haut). L'acide nitrique est un acide fort. L'eau régale, constituée d'un mélange d'acide nitrique et d'acide chlorhydrique est le seul acide capable de dissoudre de l'or.

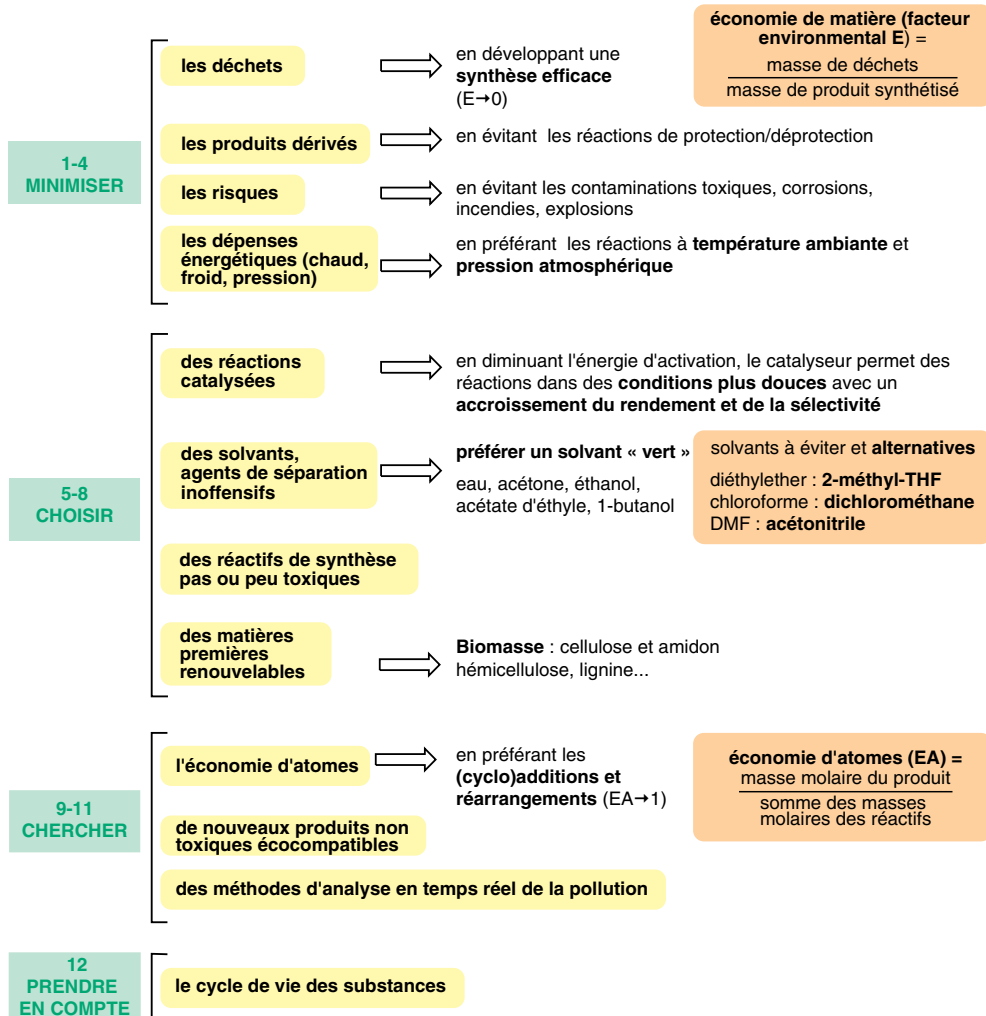


Si les nitrates, utilisés comme engrais sont présents en trop grande quantité, ils favorisent le développement de végétaux envahissants, comme les algues vertes en Bretagne.






# Les douze principes de la « chimie verte »





181

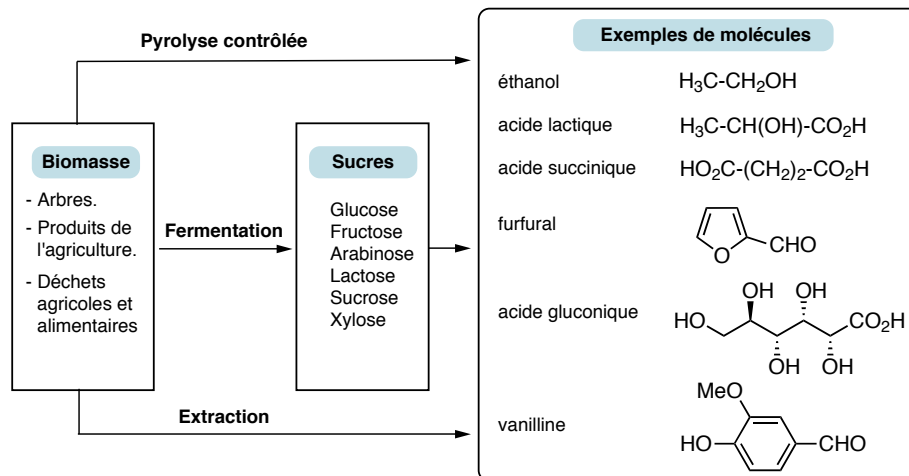
La raréfaction des ressources fossiles, prévue à plus ou moins long terme, explique que la « chimie verte » soit devenue un axe prioritaire de la recherche et de l'industrie. La « chimie verte » (P. Anastas, J. Warner, 1998) traduisant le concept de chimie respectueuse de l'environnement, repose sur les douze principes suivants :



L'un des principes de la « chimie verte » vise à utiliser des ressources renouvelables, c'est-à-dire des ressources naturelles dont le stock peut se reconstituer sur une période courte à l'échelle humaine et au moins aussi vite qu'il est consommé. C'est le cas des ressources animales d'élevage ou végétales cultivées, qui sont appelées « biomasse ».

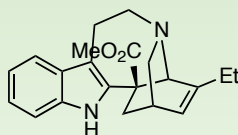
| Céréales  |   |   | Plante à fibres   | Bois   |
|---|---|---|---|--|
| Blé   | Maïs  | Betterave sucrière  | Chanvre   |  |
|  |  |  |  |    |
| Grains →<br>Biocarburant (éthanol)  | Grains →<br>Biocarburant (éthanol)  | Pulpe →<br>Biocarburant (éthanol)<br>Tensioactifs (lessive)                       | Plante entière →<br>Agromatériaux (panneaux d'isolation)                          | Végétal entier →<br>Chauffage<br>Biocarburant (éthanol)<br>Matériaux de construction |
| Pailles →<br>Agromatériaux (panneaux d'isolation, films en rouleau)               | Plante entière →<br>Agromatériaux (sangles de parachute, feux d'artifice...)      | Agromatériaux (films en rouleau)  |   |  |

| Oléagineux  |   | Plantes à colorants   | Arbre  |
|---|---|---|--|
| Tournesol   | Colza   | Pastel  | Hévéa  |
|  |  |  |  |
| Tourteau →<br>Agromatériaux (colle végétale, pot de fleur)                          | Graines →<br>Biocarburant (biodiésel, biosolvant, biolubrifiants)                   | Feuilles →<br>Colorant naturel (peinture, encre, pigment)                           | Latex →<br>Caoutchouc, (pneumatique, habillement)                                    |

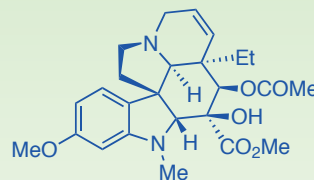


## Ressources renouvelables et principes actifs

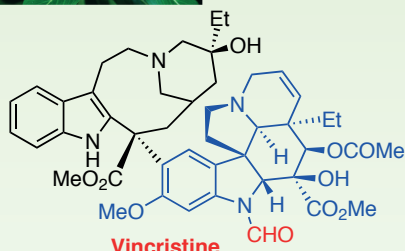
De nombreux principes actifs de médicaments sont issus de sources naturelles : aspirine (saule blanc), pénicilline (*Penicillium notatum*, un champignon microscopique), hélicidine (escargots), taxol (if du Pacifique), etc. Des extraits de la pervenche de Madagascar, sont isolés, entre autres, quatre alcaloïdes la vindoline, la catharanthine, la vinblastine et la vincristine. Ces deux derniers ont des activités antitumorales et sont synthétisés, en raison de leur faible teneur dans la plante, à partir de la catharanthine et de la vindoline. La Navelbine (vinorelbine), obtenue par déshydratation de la vinblastine, est utilisée dans les traitements des cancers du sein et du poumon.



Catharanthine

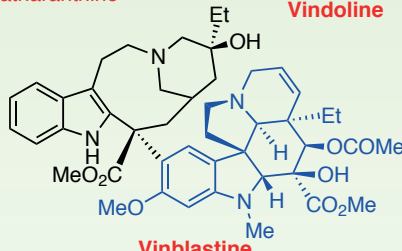


Vindoline



Vincristine

(*Oncovin* : traitement des lymphomes, cancers du sein, des poumons ...)

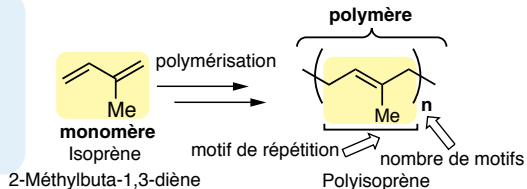


Vinblastine

(*Velbe*, traitement de cancers du poumon, de la rate, du cerveau, de lymphomes ...)

# 183 Les polymères organiques

Les polymères organiques sont des macromolécules constituées par la répétition d'unités moléculaires de base (monomères) reliées les unes aux autres par des liaisons covalentes. Ils sont naturels (caoutchouc, cellulose, protéines...) ou synthétiques (polyesters, polyéthylène...).



| Arrangements | Un seul motif | Plusieurs motifs différents               |
|--------------|---------------|---|
| linéaires    |               | <p>statistique<br/>alterné<br/>à bloc</p> |
| Ramifiés     |               |   |
| Réticulés    |               |   |

On distingue quatre types de matières plastiques : les thermoplastiques, les thermodurcissables, les élastomères et les vitrimères.

## ► Les thermoplastiques

Les thermoplastiques :

- sont les plus utilisés,
- sont des macromolécules linéaires ou ramifiées liées entre elles par des liaisons faibles (Van der Waals, hydrogène) ;
- ramollissent sous l'effet de la chaleur et redeviennent solides au refroidissement, propriété permettant de modifier les formes.
- sont recyclables.

**Exemples :**

PE : polyéthylène (sacs poubelles, contenants)

PP : polypropylène (emballages alimentaires, tableaux de bord)

PS : polystyrène (isolants, boîtiers de CD)

PA : polyamide « nylon » (vêtements)



Vitres en plexiglas  
(polyméthacrylate de méthyle)



Tuyaux de canalisation en PVC  
(polychlorure de vinyle)

### ► Les thermodurcissables

Les thermodurcissables sont

- des macromolécules formant un ou plusieurs réseaux tridimensionnels,
- insolubles et infusibles en raison de liaisons fortes entre les macromolécules,
- durs en permanence : ils conservent de façon irréversible la forme obtenue après chauffage,
- difficiles à recycler.

Exemples :

FM : Formaldéhyde/mélatamine « Formica »  
(vaisselle en plastique, panneau)

PF : Phénoplaste : résine phénol/formaldéhyde (boîtier d'objets divers, isolants, poignées de casserole)

UP : Polyester (coque de bateau, canne à pêche, fibre synthétique)



Table en formica



Coque de bateau  
en polyester

### ► Les élastomères

- Les élastomères sont des polymères de masse moléculaire élevée et à chaînes linéaires faiblement réticulées. Cette faible réticulation entraîne de grandes élasticité et extensibilité, propriétés caractéristiques du caoutchouc naturel (issu du latex de l'hévéa).
- Les élastomères synthétiques sont obtenus grâce au procédé de vulcanisation (introduction de soufre dans le caoutchouc réduisant l'élasticité mais améliorant la résistance).
- Les élastomères sont difficilement recyclables.



Élastiques,  
exemples d'élastomères

### ► Les vitrimères

Ces nouveaux matériaux organiques sont légers et résistants. Une fois durcis, ils peuvent être refondus et remoulés comme le verre tout en présentant des propriétés mécaniques supérieures au verre. Ils allient les qualités des composés thermoplastiques aux composés thermodurcissables qui ne peuvent pas être réutilisés.

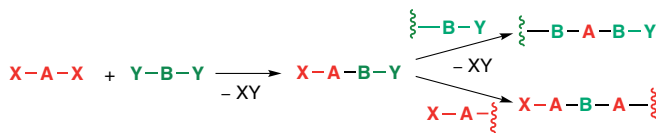
# 184 Les réactions de polymérisation

Deux mécanismes sont utilisés pour la synthèse de polymères lors de la polymérisation.

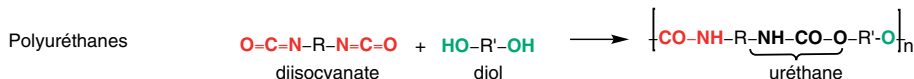
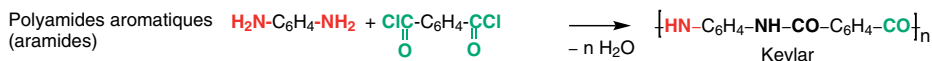
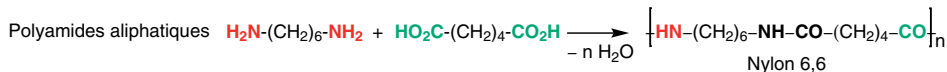
## ▶ La polymérisation par étapes

Dans la polymérisation par étapes, la croissance des macromolécules est le résultat de réactions chimiques classiques entre les groupements fonctionnels réactifs des monomères. Les monomères réagissent tels quels. De multiples espèces sont en présence. Si la polymérisation libère un sous-produit (de l'eau le plus souvent), cette polymérisation par étapes s'appelle une polycondensation.

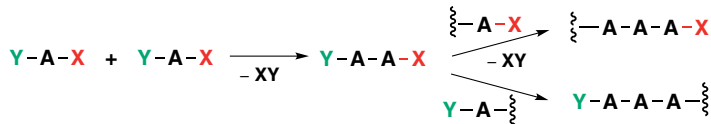
### Polymérisation entre deux monomères distincts, chacun porteur d'un seul type de fonction :



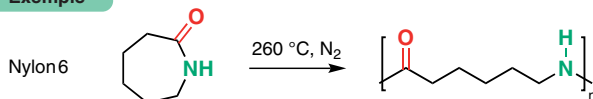
### Exemples



### Polymérisation entre deux monomères identiques porteurs de deux fonctions distinctes :



### Exemple



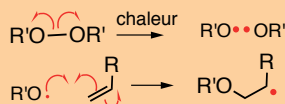
# Les réactions de polymérisation 184

## La polymérisation à croissance de chaîne

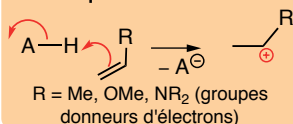
Dans la polymérisation à croissance de chaîne, les monomères M, activés en M\* (radical, carbanion ou carbocation), sont joints les uns aux autres pour former les polymères via des réactions d'additions impliquant des liaisons  $\pi$ . Le polymère en croissance ne peut réagir qu'avec le monomère.

### 1 - Différents types d'initiation (amorçage)

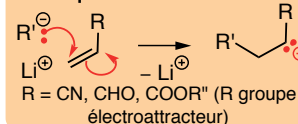
#### Radicalaire



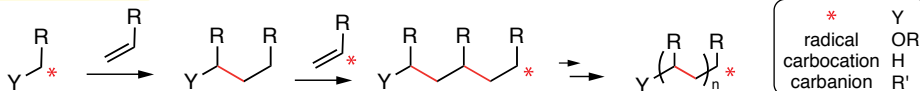
#### Cationique



#### Anionique

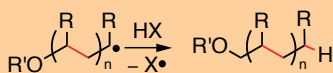


### 2 - Propagation

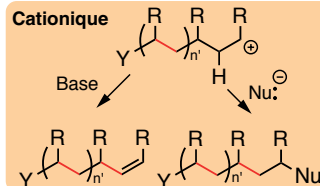


### 3 - Terminaison

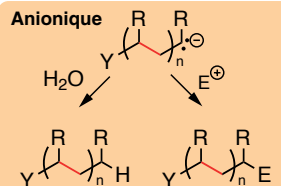
#### Radicalaire



#### Cationique

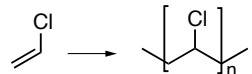


#### Anionique



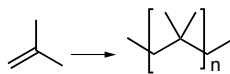
### Exemples

#### Polymérisation radicalaire



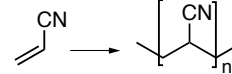
Poly(chlorure de vinyle) (PVC)

#### Polymérisation cationique



Poly(isobutène)

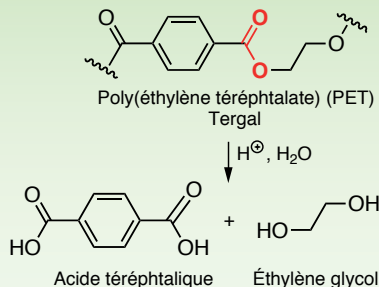
#### Polymérisation anionique



Poly(acrylonitrile)

## Le recyclage des polymères

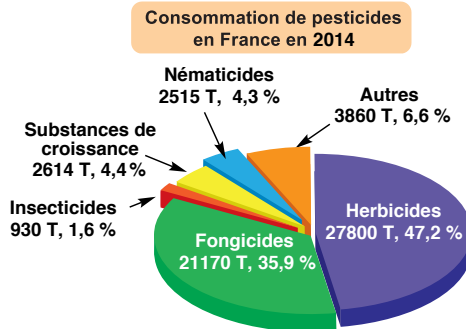
Si la plupart des polymères synthétiques ne sont pas bio-dégradables, certains comme le PET entrant dans la fabrication de la majorité des bouteilles en plastique peuvent être recyclés. Un procédé, réalisant l'inverse de la réaction de polycondensation, permet de récupérer l'acide téréphtalique et l'éthylène glycol polymérisés du PET.



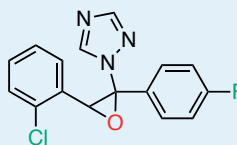
Le terme « pesticide » regroupe les insecticides, fongicides, désherbants et parasitocides destinés à lutter contre les insectes ravageurs, les champignons, les mauvaises herbes et les vers parasites. Les pesticides sont indispensables pour assurer notre sécurité alimentaire, et la chimie se doit d'accompagner, par l'innovation, un recours raisonné et diversifié à la lutte contre les nuisibles. Cette fiche en illustre deux exemples.

### ► Exemple d'un fongicide : l'époxiconazole

- Prédiction de l'augmentation de la **demande en céréales** pour la prochaine décennie en Europe : + 21 %.
- Prédiction de la **croissance** de la production : + 7 %.



Au sud d'une ligne Bordeaux-Lyon, deux maladies des céréales, dues à des champignons, ont des conséquences importantes : la **rouille brune** peut provoquer une perte de 20 à 40 q/ha de rendement si elle n'est pas traitée à temps. La **septoriose** peut faire perdre chaque année, entre 11 et 25 q/ha selon le niveau de risque, voire 50 q/ha en cas de variété sensible et d'année calamiteuse. Le fongicide le plus utilisé pour la protection des céréales est l'époxiconazole, un composé de la classe des triazoles, mis sur le marché par BASF en 1993.



Époxiconazole

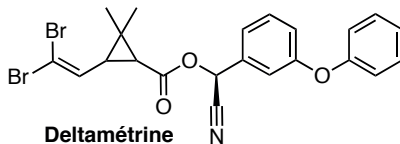


### ► Exemple d'un insecticide : la deltaméthrine

La Pyrale du buis (*Cydalima perspectalis*) est une chenille qui ne consomme que des feuilles de buis. Elle a été introduite accidentellement en Europe dans les années 2000 via des végétaux importés d'Asie et s'est répandue très rapidement grâce à trois cycles annuels (printemps, juin – juillet, septembre). Elle fait de gros dégâts pouvant aller jusqu'à la défoliation totale de la plante. Il est difficile de se débarrasser de l'insecte une fois implanté. Un pyréthroïde, la deltaméthrine, a montré son efficacité.



Pyrale du buis



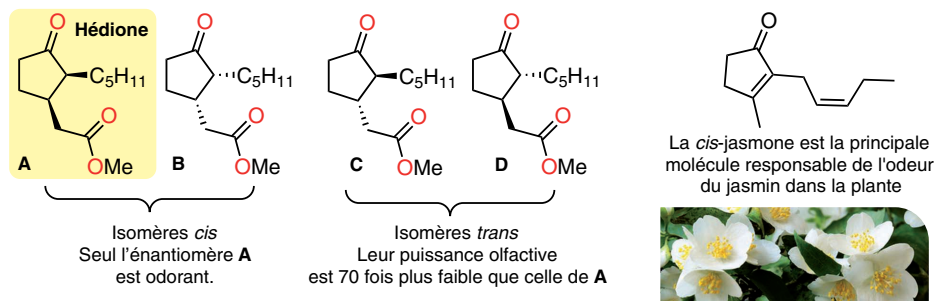
Deltaméthrine

Fleur de pyrèthre  
source de pyréthroïdes

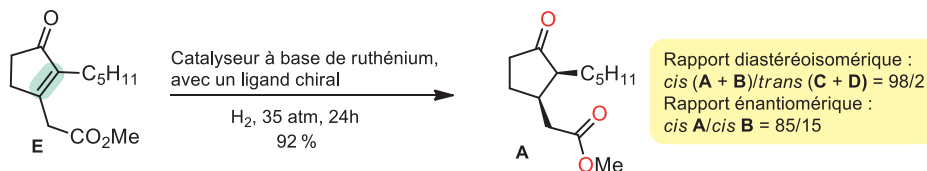
L'industrie française des cosmétiques et des parfums occupe une position de leader avec 13,35 % des parts de marché mondial (source : ONU, 2018). La cosmétique se situe à la deuxième place des secteurs exportateurs de l'économie française, derrière les produits de construction aéronautique. Quel est le rôle des chimistes dans l'innovation constante de ce secteur ?

## ► La synthèse avec l'exemple d'une molécule odorante « star » : l'hédione

L'**Hédione** (odeur de jasmin) est un jasmonate de synthèse découvert par Firmenich dans les années 1960. C'est une molécule « star » de l'industrie des parfums. Depuis ses débuts dans « Eau Sauvage » de Christian Dior, lancé en 1966, on retrouve cette molécule dans nombre de formulations. Les premières synthèses industrielles ne contrôlaient ni la diastéréosélectivité, ni l'énantiosélectivité. L'hédione était obtenue sous forme d'un mélange d'isomères **A-D** ayant chacun des propriétés olfactives différentes.

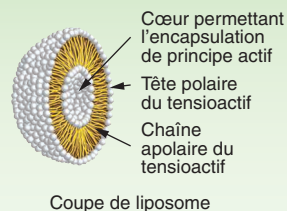


La synthèse industrielle de l'hédione privilégiant la formation de l'énantiomère **A** recherché est maintenant réalisée par hydrogénation énantiosélective de la cyclopenténone **E**.







## La formulation innovante en cosmétique

Chaque année environ 315 millions de colorations capillaires sont vendues en France, soit 10 chaque seconde (2012). Le marché de la coloration pour cheveux représente 20 % du marché capillaire global, et l'innovation dans ce secteur est essentielle. La coloration sans ammoniaque, évitant les odeurs désagréables, repose sur une formulation complexe, à base de liposomes. Les liposomes sont des vésicules artificielles formées par des bicouches lipidiques concentriques, emprisonnant entre elles des compartiments aqueux. Ils ont la capacité de traverser les membranes des cellules et de fusionner avec celles-ci. De ce fait les liposomes sont utilisés en cosmétique pour transporter des principes actifs (colorant, soins pour cheveux) au cœur même des cellules.



| Liaison | $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ | Liaison | $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ |
|---------|---------------------------------|---------|---------------------------------|
| O-H     | 460-464                         | C-Br    | 275                             |
| C-H     | 400-415                         | C-S     | 255                             |
| N-H     | 390                             | C-I     | 220                             |
| S-H     | 340                             | C=O     | 724-757                         |
| C-O     | 355-380                         | C=C     | 610-630                         |
| C-C     | 345-355                         | C=N     | 598                             |
| C-Cl    | 330                             | C≡N     | 854                             |
| C-N     | 290-315                         | C≡C     | 835                             |

| Type de liaison |             | Longueur (pm) | Exemples   |
|-----------------|-------------|---------------|--|
| C-C             | $sp^3-sp^3$ | 153           | $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$   |
|                 | $sp^3-sp^2$ | 151           | $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2$                                     |
|                 | $sp^3-sp$   | 147           | $\text{H}_3\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$                                   |
|                 | $sp^2-sp^2$ | 148           | $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$                           |
|                 | $sp^3-sp$   | 143           | $\text{H}_3\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$                                    |
|                 | $sp-sp$     | 138           | $\text{N}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$                       |
| C=C             | $sp^2-sp^2$ | 132           | $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$   |
|                 | $sp^2-sp$   | 131           | $\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$                                      |
| C≡C             | $sp-sp$     | 118           | $\text{HC}\equiv\text{CH}$   |
| C-H             | $sp^3-H$    | 109           | $\text{H}_3\text{C}-\text{H}$  |
|                 | $sp^2-H$    | 108           | $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$   |
|                 | $sp-H$      | 108           | $\text{H}-\text{C}\equiv\text{N}$ , $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ |
| C-O             | $sp^3-O$    | 143           | $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{OH}$                                     |
|                 | $sp^2-O$    | 134           | $\text{HC}(\text{O})\text{OH}$   |
| C=O             | $sp^2-O$    | 121           | $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$  |
|                 | $sp-O$      | 116           | $\text{O}=\text{C}=\text{O}$   |
| C-N             | $sp^3-N$    | 147           | $\text{H}_3\text{C}-\text{NH}_2$   |
|                 | $sp^2-N$    | 138           | $\text{HC}(\text{O})\text{NH}_2$   |
| C=N             | $sp^2-N$    | 128           | $\text{RR}'\text{C}=\text{NOH}$ , $\text{RR}'\text{C}=\text{NR}$               |
| C≡N             | $sp-N$      | 114           | $\text{HC}\equiv\text{N}$  |
| C-S             | $sp^3-S$    | 182           | $\text{H}_3\text{C}-\text{SH}$   |

| Acide   | Base  | pKa<br>(dans<br>l'eau) | Acide  | Base   | pKa<br>(dans<br>l'eau) |
|---|---|------------------------|--|--|------------------------|
| HI  | I <sup>-</sup>  | -10                    | RSH  | RS <sup>-</sup>  | 10-11                  |
| HBr   | Br <sup>-</sup>   | -9,0                   | RCH <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>                     | RCH-NO <sub>2</sub>  | 10                     |
|  |  | -7,3                   | HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>                        | CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>                                | 10,3                   |
| HCl   | Cl <sup>-</sup>   | -7,0                   | CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> R  | CH <sub>3</sub> COCH <sup>-</sup> CO <sub>2</sub> R          | 11                     |
| ArSO <sub>3</sub> H   | ArSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>  | -6,5                   | NCCH <sub>2</sub> CN                                 | NCCH <sup>-</sup> CN   | 11                     |
| H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>  | HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup>   | -3,0                   | HOOH   | HOO <sup>-</sup>   | 11,6                   |
| MeSO <sub>3</sub> H   | MeSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>  | -2,6                   | EtO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et | EtO <sub>2</sub> CCH <sup>-</sup> CO <sub>2</sub> Et         | 13                     |
| H <sub>3</sub> O <sup>+</sup>   | H <sub>2</sub> O  | -1,7                   | MeOH   | MeO <sup>-</sup>   | 15,2                   |
| HNO <sub>3</sub>  | NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>  | -1,3                   | H <sub>2</sub> O                                     | HO <sup>-</sup>  | 15,7                   |
| HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup>   | SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>   | 2                      | RCH <sub>2</sub> CHO                                 | RCH <sup>-</sup> CHO   | 16                     |
| H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>  | H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>                                       | 2,1                    | R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> R <sup>3</sup> COH     | R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> R <sup>3</sup> CO <sup>-</sup> | 16-17                  |
| ArN <sup>+</sup> H <sub>3</sub>   | ArNH <sub>2</sub>   | 3-5                    | RCONH <sub>2</sub>                                   | RCONH <sup>-</sup>   | 17                     |
| HF  | F <sup>-</sup>  | 3,2                    | RCH <sub>2</sub> COR                                 | RCH <sup>-</sup> COR   | 19-20                  |
| HNO <sub>2</sub>  | NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>  | 3,3                    | RCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> R                   | RCH <sup>-</sup> CO <sub>2</sub> R                           | 24-25                  |
| RCO <sub>2</sub> H  | RCO <sub>2</sub> <sup>-</sup>   | 4-5                    | HC≡CH  | HC≡C <sup>-</sup>  | 25                     |
|  |  | 5,2                    | (EtO) <sub>2</sub> P(O)CH <sub>2</sub> Ph            | (EtO) <sub>2</sub> P(O)CH <sup>-</sup> Ph                    | 27,6                   |
| H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>   | 6,3                    | H <sub>3</sub> CCN                                   | H <sub>2</sub> C-CN  | 31,3                   |
| H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>                                       | HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>  | 7,2                    | H <sub>2</sub>                                       | H <sup>-</sup>   | 35                     |
| ArOH  | ArO <sup>-</sup>  | 8-11                   | <i>i</i> Pr <sub>2</sub> NH (dans THF)               | <i>i</i> Pr <sub>2</sub> N <sup>-</sup>                      | 36                     |
| MeCO <sub>3</sub> H   | MeCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>  | 8,2                    | NH <sub>3</sub>                                      | NH <sub>2</sub> <sup>-</sup>                                 | 38                     |
| CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>                               | CH <sub>3</sub> COCH <sup>-</sup> COCH <sub>3</sub>                               | 9                      | PhH  | Ph <sup>-</sup>  | 43                     |
| NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>  | NH <sub>3</sub>   | 9,2                    | H <sub>2</sub> C=CH <sub>2</sub>                     | H <sub>2</sub> C=CH <sup>-</sup>                             | 44                     |
| HCN   | CN <sup>-</sup>   | 9,4                    | CH <sub>4</sub>                                      | CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>                                 | 48                     |
| R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> R <sup>3</sup> NH <sup>+</sup>                      | R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> R <sup>3</sup> N                                    | 10-11                  |  |  |                        |

Les couples les plus courants (à retenir) sont indiqués en couleur.

Les numéros renvoient aux numéros de page.

**A**

Accepteur de Michael 163  
Acétal 16, 146, 190, 191  
Acétalisation 127, 130, 204  
Acétone 144, 227  
Acétylacétate d'éthyle 179  
Acétylacétone 179  
Acétyl co-enzyme A (thioester) 174  
Acide 13, 42  
Acide acétique 166  
Acide acrylique 3, 225  
Acide adipique 227  
Acide alpha-aminé 196, 197, 199  
Acide carbamique 185  
Acide carboxylique 16, 142, 154, 166, 168, 169, 170, 211  
Acide cholique 216  
Acide conjugué 42  
Acide cyanhydrique 177  
Acide glyoxylique 178  
Acide gras 211, 212, 214  
Acide lactique 223  
Acide mévalonique 215  
Acide nitrique 228  
Acide nucléique 208, 209  
Acide oxalique 178  
Acide pyruvique 178  
Acide tartrique 29, 30, 168  
Acidité 42  
    en alpha du carbonyle 156  
Acrylamide 225  
Acrylonitrile 225  
Activation 50  
Acylation de Friedel-Crafts 113  
Addition 68, 83, 167  
    1,2 73  
    1,4 (ou addition conjuguée) 73, 149, 163  
    apolaire 74  
    de Michael 163, 164  
    de nucléophiles 146  
    électrophile 70, 99, 105, 108  
    stéréospécifique 71  
    électrophile (AE) 68  
    nucléophile (AN) 68, 72, 73, 149, 160, 163  
    radicalaire 99, 108  
    radicalaire (AR) 68  
    syn 74  
Addition-élimination 84  
Adénine 208  
ADN 3, 209, 210  
AIBN 99  
Alcaloïde 218  
Alcane 96, 97

Alcène 58, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 123, 126, 150, 151  
Alcool 16, 125, 126, 127, 128, 129, 142, 153, 191  
    allylique 225  
Alcoolate 126  
Alcyne 106, 108, 109, 110  
Alcynure 107  
Aldéhyde 16, 142, 144, 145, 148  
Aldol 161  
Aldolisation 160, 161  
    croisée 162  
    intramoléculaire 162, 164  
Alkylation 86, 136, 171, 176  
    de Friedel-Crafts 113  
    en alpha du carbonyle 159  
Amadori 205  
Amide 16, 137, 166, 170, 175, 176  
    de Weinreb 176  
Amidon 206, 223  
Amination réductrice 47, 136  
Amine 16, 135, 136, 137, 138, 147, 148, 186, 191, 228  
Ammoniac 228  
Amphotère 125  
Amylose 202  
Analyse rétrosynthétique 192  
Angle de Bürgi-Dunitz 146  
Anhydrides d'acides 16, 166, 170  
Aniline 139  
Annélation de Robinson 164  
Anti Markovnikov (effet Karash) 99, 101, 108, 109  
Antipériplanaire 78  
ARN 209, 210  
Arndt-Eistert 89  
Aromaticité 112, 155  
Atropine 218  
Atropoisomérisation 27  
Azéotrope 64  
Azide 137

**B**

Baeyer-Villiger 45, 89  
Base 13, 42, 98, 141  
Base conjuguée 42  
Base de Schiff 196, 205  
Basicité 42, 43, 135  
Beckmann 148  
Benzène 112, 227  
Biomasse 223, 229, 230, 231  
Borane 74  
Bromation 97  
Brønsted 42

**C**

C-alkylation 156  
Caoutchouc 105  
Caprolactame 227  
Carbamate (uréthane) 16, 137, 182, 184, 185, 191  
Carbanion 14, 56, 58, 79, 150  
Carbène 58, 89  
Carbocation 14, 55, 70, 80, 88  
Carbochimie 223  
Carbonate 16, 182, 184  
Carbone anomérique 203, 204  
Carbone asymétrique 25  
Carbone digonal linéaire 7  
Carbone tétragonal tétraédrique 7  
Carbone trigonal plan 7  
Carbonyle 144  
Carboxylate 168, 169  
Carboxylation 184  
Carvone 28  
Catalyse 50, 63  
    enzymatique 63  
    hétérogène 63, 104  
    homogène 63, 104  
    organique 63  
    organométallique 63  
    par transfert de phase (CTP) 51  
Catalyseur 51, 63, 138, 219, 229  
    de Lindlar 46, 94, 110  
    de Wilkinson 104  
Cellulose 202, 206, 223  
Centre stéréogène 25, 26  
Céphaline 214  
Céramide 214  
Cétal 16  
Cétone 16, 86, 142, 144, 145, 148, 190  
Chaîne principale 19  
Chimie de base 222  
Chimie de spécialités 222  
Chimie fine 222  
Chimie lourde 222  
Chimie verte 229  
Chiralité 207  
Chitine 207  
Chloration 97, 184  
Chlorocarbamate 184, 185, 186  
Chlorochromate de pyridium (PCC) 129  
Chloroformiate 182, 185  
Chlorophylle 118  
Chlorure de thionyle 128  
Cholestérol 174, 216  
Choline 214  
Chromatographie 31  
    en phase gazeuse 31  
    en phase liquide 31

Liquide Haute Performance 31  
 sur colonne 31  
 sur Couche Mince 31  
 Chymotrypsine 220  
 Cible 188, 192  
 Cinétique 61  
 Cire (ou céride) 213  
 Claisen 90  
 Clemmensen 93  
 Cocaine 218  
 Coenzyme 219  
 Colchicine 218  
 Collins (réactif de) 45, 129  
 Combustion 96, 107  
 Compétition (S<sub>N</sub>E) 121, 124  
 Composé 1,2-dicarbonylé 178  
 Composé 1,3-dicarbonylé 179  
 Composé 1,5-dicarbonylé 163  
 Composé méso 29  
 Concerté 75  
 Condensation de Claisen 174  
 Configuration 25  
 Conformation 21, 22, 23  
 chaise 23  
 s-cis 75  
 Conformère 21  
 s-cis 105  
 s-trans 105  
 Conjugaison 12, 105  
 Constante d'équilibre 64  
 Constante de vitesse 43  
 Constante diélectrique 48  
 Contrôle  
 cinétique 65, 157  
 orbitale 75  
 thermodynamique 60, 65, 157  
 Cope 90  
 Corey (réactif de) 129  
 Cosmétiques 237  
 Couplage diazoïque 116, 139  
 Couplage pinacolique 94  
 Couplage spin-spin 34  
 Couple « redox » 44  
 Craquage 223, 224  
 Cristaux liquides 217  
 Crotonisation 160, 161, 164  
 Cumène 225, 227  
 Cyanhydrine 152  
 Cyclisation de Dieckmann 174  
 Cycloaddition 58, 68, 75, 103, 105  
 Cytosine 208

## D

d-2-Désoxyribose 208  
 DCC 172, 199  
 DCU 172  
 Dean-Stark 64

Debye 4  
 Décarboxylation 179  
 Déconnexion 192  
 Dégénération d'Hofmann 176  
 Deltaméthrine 236  
 Déplacement chimique 34  
 Déshydratation 126, 184  
 d-Glucose 203  
 d-Glycéraldéhyde 203  
 DHP 3,4-Dihydro-2H-pyran 191  
 Diastéréoisomérisation 29  
 Diazonium 84, 139  
 Diborane 46  
 Dichromate de potassium 103  
 Dichromate de pyridium (PDC) 129  
 Diels-Alder 75, 189  
 Diène 1,3 105  
 Dihalogénéation 100  
 Dihalogénure 16  
 Dihydroxylation 102  
 Diluogène 46  
 Dioxyde de carbone 16, 182, 183, 185, 186  
 Disaccharide 202  
 Disulfure 196  
 de carbone 16, 182, 183  
 Dithioacétal 16, 146, 153  
 DMAP 4-(Diméthylamino)pyridine 138, 172, 191  
 DMF 175  
 d-Ribose 203, 208

## E

E1CB 161  
 Économie d'atomes (EA) 229  
 Économie de matière 229  
 Effet électronique 13, 14, 115  
 Effet inductif 10  
 Effet mésomère 11, 12  
 Effet Zeeman 32  
 Élastomère 233  
 Électron de valence 2  
 Électronégativité 9  
 Électrophile 43, 56, 70  
 Élimination 68, 77, 83, 121, 123, 167  
 de Chugaev 79  
 de Cope 79  
 E1 123  
 E1BC 79  
 E2 123  
 E<sub>i</sub> 79  
 Énamine 159  
 Énantiomérie 28  
 Énergie d'activation 62  
 Énol 158, 160  
 Énolate 158, 160, 163, 171  
 cinétique 159  
 de lithium 162

thermodynamique 159  
 Énolisation 157  
 Enzyme 219, 220  
 Éphédrine 218  
 Épipatidine 218  
 Épimère 29  
 Époxiconazole 236  
 Époxydation 45, 102, 133  
 Époxyde 16, 133  
 Équilibre 64  
 Équivalent synthétique 192, 193  
 Eschweiler-Clarke (réaction d') 136  
 Essentiel 197  
 Ester 16, 166, 170, 172, 173, 174, 191, 213, 216  
 α, β-insaturé 150  
 Estérification 169, 171  
 de Fischer 60, 127, 172  
 de Steglich 172  
 Étape cinétiquement déterminante (ECD) 60, 68, 71, 72, 80  
 Étape élémentaire 59, 60  
 État de transition 59, 62, 79  
 Ethanolamine 214  
 Éther 130, 132, 191  
 de diéthyle 132  
 Éther-oxyde 16, 132  
 Éthylène (éthène) 224  
 Éthylène glycol (éthane-1,2-diol) 130  
 Excès énantiomérique « ee » 28

## F

Feuillet plissé 200  
 Film 212  
 Flèche 54  
 Fonction azotée 137  
 Fonction divalente 16  
 Fonction monovalente 16  
 Fonction principale 19  
 Fonction tétravalente 16, 182  
 Fonction trivalente 16, 166, 171  
 par réduction 167  
 Forme céto 155  
 Forme énol 155  
 Forme mésomère 56, 118  
 Formol 144, 147  
 Formule mésomère 9  
 Fréquence de Larmor 32  
 Fructose 202  
 Furane 117, 204

## G

Gabriel (synthèse de) 136  
 Gazoil 223  
 Glucide 202  
 azoté 207  
 Glucose 223

Glycérol 214  
Glycogène 206  
Glycolipide (ou cérébroside) 214  
Glycoside 204  
Glyoxal 178  
Graisse (ou triglycéride) 213  
Groupe prosthétique 219  
Groupe protecteur 185, 190  
Guanine 208

## H

Halogénéation 97, 108, 169, 171  
  en alpha du carbonyle 158  
Halogénoalcane 120, 121, 122, 123, 124  
Halogénure d'acyle 16, 170  
Halogénure d'alkyle 16, 120, 128, 170  
Haute pression 50  
Hédione 237  
Hélice  $\alpha$  200  
Hell-Volhard-Zelinsky 171  
Hémiacétal 146  
Hémiacétalisation 203, 204  
Hémicellulose 223  
Hémisynthèse 189  
Hétéroaromatique 117, 118  
Hétéroatome 16  
Hofmann (élimination d') 138  
Homologation 89  
Horner-Wadworth-Emmons « HWE » 189  
Hydratation 70, 101, 109  
Hydrate 146  
Hydrazine 153  
Hydrazone 16, 147, 153  
Hydroboration 74, 101, 109  
Hydrocarbure 96  
Hydroformylation 226  
Hydrogénation 74, 104, 110  
Hydrohalogénéation 99, 108  
Hydrolase 219  
Hydrolyse 149, 176  
Hydrophile 48  
Hydrure 47  
  de diisobutylaluminium (DIBAL) 46  
Hyperconjugaison 9

## I

Ibuprofène 226  
Imagerie par résonance magnétique 33  
Imidazole 117, 191  
Imide 170  
Imine 16, 147, 196  
Inmium 148, 152, 159  
Infrarouge 36  
Initiation 57, 87, 97, 235  
Intégration 34  
Interaction orbitale 76  
Intermédiaire de Meisenheimer 84

Intermédiaire de Wheland 85  
Inversion de polarisation 121  
Invertomère 135  
Iodolactonisation 100  
Ion bromonium 71  
Ion énolate 156  
Ion halonium 100  
Ionisation 38  
Ion oxonium 55  
Ion ponté 71  
IRM 33  
Isocyanate 16, 176, 185, 186  
Isomérase 219  
Isomérisation 20  
  de configuration 20  
  de constitution 20  
  de fonction 20  
  de position 20  
  de squelette 20  
  stérique 20  
Isoprène 215, 232

## J

Jones (oxydation de) 129

## K

Keesom 4  
Kérosène 223

## L

Lactame 175  
Lactose 219  
Lécithine 214  
Lewis 42  
LiAlH<sub>4</sub> 47  
Liaison chimique 2  
  axiale 23  
  covalente 2  
  délocalisée 9  
  équatoriale 23  
  glycosidique 202, 204  
  hydrogène 3, 48, 125, 155, 175,  
  179, 209  
  ionique 2  
  peptidique 175, 199, 200, 220  
Ligase 219  
Lipide 211, 213  
  saponifiable 213, 214  
Lipophile (hydrophobe) 48  
Liposome 237  
Liquideur de Felhing 154  
Loi d'Arrhenius 61  
London 4  
Lyase 219

## M

Malonate de diéthyle 179  
Maltose 202  
Markovnikov 109  
Mécanisme 54  
  concerté 79  
Mésomérisation 56  
Méthanal 144  
Micelle 212  
Modèle d'Esson et Stedman 30  
Molécularité 59  
Molécule 6, 7  
MOMCl Chloro(méthoxy)méthane 191  
Moment dipolaire 48  
Monomère 232  
Monosaccharide 202, 204, 205  
Monoterpène 215  
Morphine 231  
Mozingo 93  
Mutarotation 204

## N

NaBH<sub>4</sub> 47  
Naphta 223  
Nitration 113  
Nitrène 89  
Nitrile 16, 137, 166, 177  
Nitro 16, 137  
Niveau d'oxydation 44  
Nomenclature 17, 18, 25, 112, 120, 132,  
  134, 135, 211, 219  
  des alcools 125  
  des fonctions trivalentes 166  
Nucléofuge 43, 69, 79, 126  
Nucléophile 43, 55, 98, 107, 135, 141,  
  167, 173  
  « dur » 73  
  « mou » 73  
Nucléophile ambident 156  
Nucléophilie 43  
Nucléoside 208  
Nucléotide 208, 209  
Nylon 227

## O

O-acylation 156  
Oléandrine 204  
Oméga 3 212  
Oméga 6 212  
Organoborane 101  
Organocuprate 149  
Organolithien 56, 140, 149  
Organomagnésien 56, 140, 149  
Organométallique 58, 140, 141, 149  
Osés 202  
Oxaphosphétane 150

Oxime 147  
Oxonium 160  
Oxydant 44, 45, 91  
Oxydation 44, 69, 89, 91, 92, 102, 103, 109, 129  
  de Baeyer-Villiger 154, 172  
  des aldéhydes 154  
  des aromatiques 116  
  des cétones 154  
  des thiols 134  
Oxyde de triphénylphosphine 150  
Oxydoréductase 219  
Oxydo-réduction 44  
Ozone 45, 103  
Ozonide 103  
Ozonolyse 103

## P

Parfum 237  
PCC 45  
PDC 45  
Peptide 199  
Percide 45, 102  
Permanganate de potassium 103  
Pesticide 236  
Pétrochimie 223  
Phénol 16, 131, 227  
Phosgène 16, 182, 184, 186  
Phosphate 151  
Phospholipide 214  
Phosphonate 150  
Photosynthèse 94, 118, 204  
Plan de synthèse 188  
Point isoélectrique *p*/ 196  
Polaire aprotique 43  
Polaire protique 43  
Polycarbonate 227  
Polyène 105  
Poly(éthylène) 224  
Poly(éthylène glycol) 224  
Poly(éthylène téréphtate) 173  
Polyimide 170  
Polymère 206  
  organique 232  
Polymérisation 234, 235  
Polyol 130  
Poly(propène) 225  
Polysaccharide 202, 206  
Polystyrène 57  
Postulat de Hammond 62, 70  
Pouvoir rotatoire 27  
Préfixe 18  
Principe de Le Chatellier 64  
Priorité 18, 24  
Procédé Fischer-Tropsch 226  
Progesterone 216  
Projection de Fischer 203

Projection de Newman 8  
Propagation 57, 87, 97, 235  
Propanone (ou acétone) 144  
Propène (ou propylène) 225  
Propergol 228  
Propriété 175  
  acido-basique 125  
Protéase 220  
Protéine 196, 200, 201, 220  
  fibreuse 201  
  globulaire 201  
Protéogénique 197  
Protique 48  
PVC 224  
Pyrane 204  
Pyridine 117, 118  
Pyridium ChloroChromate (PCC) 91  
Pyridium DiChromate (PDC) 91  
Pyrimidine 117  
Pyrrole 117, 118

## Q

Quinone 91

## R

Racémique 28  
Racémisation 80  
Radicaux 57  
Rancissement 211  
Rapport frontal *R<sub>f</sub>* 31  
Réactif de Collins 91  
Réactif de Jones 45, 91  
Réactif de Tollens 154  
Réaction 100  
  chimiosélective 66  
  de Claisen 179  
  de condensation 174  
  de Horner-Wadworth-Emmons 150, 151  
  de Knoevenagel 179  
  de Maillard 205  
  de Mannich 148  
  de Michael 179  
  des organométalliques 169  
  de Strecker 152  
  de Wittig 150, 151  
  de Wolff Kishner 153  
  diastéréosélective 66, 76  
  énantiosélective 66  
  haloforme 86, 154, 158  
  péricyclique 90  
  radicalaire 57, 87  
  régiosélective 66  
  stéréosélective 77  
  stéréospécifique 133  
Réactivité 13, 14, 96, 98, 121, 125, 127, 131, 138, 141, 145, 167, 171, 176

  des alcynes 107  
  des thiols 134  
  d'un aromatique 114  
  en alpha du carboxyle 171  
Rearrangement 69, 88, 89, 90  
  de Beckmann 175  
  de Curtius 89, 185  
  de Wolff 89  
  pinacolique 88  
  sigmatropique 90  
Réducteur 44, 46, 47, 93  
Réduction 44, 69, 93, 94, 110, 137, 176  
  de Birch 46, 94, 116  
  de Clemmensen 46, 153  
  de Mozingo 46, 153  
  de Rosenmund 46  
  des aldéhydes 153  
  des aromatiques 116  
  des cétones 153  
Réformage 223, 227  
Reformatsky 171  
Régiochimie 114  
Régiosélectivité 13, 71, 73, 75, 77, 78, 99, 100, 150, 157, 159  
Règle 24  
  CIP 98  
  de Cahn 24  
  de Hücklel 112  
  de Markovnikov 70, 99, 108  
  de Prelog 24  
  de Zaitsev 77  
  d'Ingold 24  
  endo 76  
Représentation de Cram 8  
Représentation de Fischer 8  
Représentation de Haworth 203  
Résine époxy 227  
Résonance magnétique nucléaire 32  
Ressource renouvelable 230, 231  
Rétrosynthèse 192  
Ricine 201  
RMN 32, 33  
RMN 1H 34, 35

## S

Saccharose 202  
Sandmeyer (réaction de) 139  
Saponification 173, 211  
Sarett (réactif de) 129  
Sélectivité 66, 162  
Septoriose 236  
Sesquiterpène 215  
Simmons Smith 58  
*S<sub>N</sub>*  
  des composés aromatiques  
  (ou *S<sub>N</sub>Ar*) 84  
  sur les composés allyliques 84

SN1 122  
SN1/SN2 82  
SN2 122  
Solanidine 218  
Soluté 48  
Solvant 43, 48, 49  
    apolaire aprotique 96  
    polaire 48  
        aprotique 48, 49, 81  
        protique 48, 49, 80  
    « vert » 229  
Solvation 48  
Spectre électromagnétique 36  
Spectrométrie de masse 38, 39  
Spectroscopie 32, 36  
    d'absorption 36  
    infrarouge 36, 37  
    UV-visible 36, 37  
Sphingomyéline 214  
Sphingosine 214  
Spin 32, 33  
Squalène 215, 216, 217  
Stéréodescripteur 24, 25  
    D/L 26  
    R/S 24, 25  
    syn/anti 26  
    Z/E 24, 25  
Stéréoisomère de configuration 29  
Stéréoisomérisation 20  
Stéréospécificité 74, 76, 78, 100, 102  
Stéride 213  
Stéroïde 164, 215, 217  
Stratégie 188  
Strecker 196  
Styrène 57, 227  
Substitution 69  
    électrophile aromatique 85, 113  
    électrophile (SE) 69  
    nucléophile aromatique SNAr 116  
    nucléophile bimoléculaire 81

    nucléophile (SN) 69, 84, 121, 122,  
        177  
    nucléophile sur C=O 83  
    nucléophile unimoléculaire 80  
    radicalaire 97  
    radicalaire (SR) 69  
Sucre 26, 202, 231  
Suffixe 18  
Sulfonation 113, 127  
Supercritique 49  
Synthèse 136, 137, 142, 172, 175, 188  
    de Kiliani Fischer 205  
    « oxo » 226  
    totale 189, 192  
Synthons 192, 193

## T

Tautomérisation 149  
    cétone-énolique 145, 155  
Terminaison 57, 87, 97, 235  
Terpène 215, 216  
Tétrahydrofurane (THF) 132  
Tétraoxyde d'osmium 102  
Thalidomide 30  
Thermodurcissable 233  
Thermoplastique 232  
Thioacétals 190  
Thioester 16, 170  
Thioéther 16  
Thiol 16, 134  
Thiophène 117  
Thymine 208  
Transestérification 127, 173  
Transférase 219  
Transfert de phase 81  
Transformation de groupe fonctionnel ou  
    TGF 192  
Transmétallation 140  
Transposition pinacolique 130  
Triglycéride 211  
Trihalogénure 16

## U

Ultrason 50  
Uracile 208  
Urée 16, 182, 184, 186  
Uréthane 185  
UV 50  
UV-visible 36

## V

Van der Waals 4, 5  
Vapocraquage 224, 227  
Vilsmeier-Haack 148  
Vitamine A 151  
Vitrimère 233

## W

Wagner-Meerwein 88  
Williamson (synthèse de) 132, 133  
Wittig 189  
Wolff-Kishner 93  
Würtz (réaction de) 141

## X

Xanthate 16, 182  
Xylose 223

## Y

Ylure 150

## Z

Zaitsev (règle de) 123  
Ziegler-Natta 224  
Zwitterion 196

(h : haut; c : centre; b : bas; d : droite)

Page 1 : © 3dmentat – Fotolia.com. Page 2 : h. © Popova Olga – Fotolia.com; b. : © Fototipsser – Fotolia.com. Page 3 : © Ronstik – AdobeStock.com; Page 5 : h. : © nico99 – Fotolia.com c. : © mirkograul – fotolia.com; b. : © chrisdorner – fotolia.com. Page 9 : h. d. © extender\_01 – Fotolia.com. Page 11 : g. : © Volff – AdobeStock.com; c. : © Lewal2010 – AdobeStock.com; d. : © Volff – AdobeStock.com. Page 12 : g. : © Marc – AdobeStock.com; d. : © bonga1965 – AdobeStock.com. Page 15 : © StephanHoerold – istockphoto.com. Page 21 : b. d. : © paoloardiani – Fotolia.com. Page 26 : h. : © exopixel – Fotolia.com; b. : © Carolyn Franks – Fotolia.com. Page 27 : g. : © Schliemer – Fotolia.com; d. : © atoss – Fotolia.com. Page 31 : h. : © tonaquatic – AdobeStock.com; b. : © DavidBautista – AdobeStock.com. Page 32 : © StockVector – AdobeStock.com. Page 33 : h. d. g. : © Yael Weiss – AdobeStock.com; h. c. : © Arcady – AdobeStock.com; m. : © Thierry Lequeux – Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique ENSICAEN; b. : © Tyler Olson – AdobeStock.com. Page 34 : 2ak – AdobeStock.com. Page 35 : Jag\_cz – AdobeStock.com. Page 39 : © CNES/DUCROS David/ESA/Rosetta/MPS for OSIRIS Team/MPS/UPD/LAM/ IAA/SSO/INTA/UPM. Page 41 : © Mr Doomits – Fotolia.com. Page 42 : h. d. : © Doris Heinrichs – Fotolia.com. Page 43 : b. g. : © Stefano Tiraboschi – Fotolia.com. Page 45 : © hperry – fotolia.com. Page 46 : © hcast – fotolia.com. Page 47 : b. g. : © NASA; b. d. h. : © dreampicture – AdobeStock.com; b. d. b. : © Hachette livre. Page 49 : b.g. : © DenisProduction.com – AdobeStock.com; b.c. : © ottochka – Fotolia.com. Page 50 : h.g., h.d., b.g. : © François Couty; b.d. : © Ivo Petkov – istockphoto.com. Page 53 : © nito – Fotolia.com. Page 55 : b. d. : © studiocasper – istockphoto.com. Page 56 : h. extrait d'une vidéo du site <http://www.periodicvideos.com/>. Page 57 : c. : © Nenov Brothers – Fotolia.com; © hcast – Fotolia.com. Page 63 : b. © BillionPhotos.com – AdobeStock.com; b. Page 67 : © science photo – Fotolia.com. Page 70 : domaine public. Page 71 : c. d. : © puckillustrations – Fotolia.com. Page 74 : h. d. : © Nelos – Fotolia.com; b. g. : © ollaweila – Fotolia.com. Page 75 : g. et d. : domaine public. Page 87 : h. d. : © natros – Fotolia.com. Page 90 : domaine public. Page 91 : © Robert Neumann – AdobeStock.com. Page 92 : b. g. : © 21011997 – Fotolia.com; b. d. : © ingaivanova – Fotolia.com. Page 94 : b. g. : © blew\_f – AdobeStock.com; b. c. : © duncanandison – Fotolia.com; b. d. : © Dusan Kostic – Fotolia.com. Page 95 : © Uladzimir Bakunovich – Fotolia.com. Page 96 : h. g. : © mariusz\_g – Fotolia.com; h. c. : © ProMotion – Fotolia.com; h. d. : © Perytsky – Fotolia.com; c. g. : © ollaweila – Fotolia.com; c. d. : © Leonid Andronov – Fotolia.com; b. : © toshket – Fotolia.com. Page 101 : © Rido – Fotolia.com. Page 102 : © K. B. Sharpless; b. : [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:1g\\_Osmiumtetroxid.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:1g_Osmiumtetroxid.jpg). Page 103 : h. d. : © unclepodger – Fotolia.com; b. g. : © hxdyl – Fotolia.com. Page 105 : © darlenemunro – Fotolia.com. Page 106 : h. g. : © molekuel.be – Fotolia.com; h. d. : © salajean – Fotolia.com et © kamornat – Fotolia.com; c. d. : © Gudellaphoto – Fotolia.com; b. d. : © Richard Villalon – Fotolia.com. Page 107 : © angelo.gi – Fotolia.com. Page 111 : © Nadezda Ledyaeva – Fotolia.com. Page 112 : b. g. : M.studio – Fotolia.com; b. d. : Fotoliarockpix – Fotolia.com. Page 115 : h. : sabelskaya – istockphoto.com; b. : © vimax001 – Fotolia.com. Page 116 : Renicka – istockphoto.com. Page 117 : b. g. : © ijacky – Fotolia.com; b. d. : © channarongsds – istockphoto.com. Page 118 : © mtilghma – Fotolia.com. Page 119 : Media for Medical / Cmsp / Steven Needell. Page 120 : 4 photos en haut : © nmcandre – Fotolia.com; c. g. : © ftothansel – Fotolia.com; 2 molécules au centre g. et d. : © ftothansel – Fotolia.com. Page 125 : c. de g. à d. : © Schlierner – Fotolia.com; © monticelllo – Fotolia.com; © fejas – Fotolia.com; © Szasz-Fabian Erika – Fotolia.com. Page 128 : b. g. : © wenht – istockphoto.com; b. d. : © EPSTOCK – Fotolia.com. Page 129 : b. g. : © ollaweila – Fotolia.com; b. d. : © Frédéric Massard – Fotolia.com. Page 130 : g. : © Alexander Pokusay – Fotolia.com; d. : © Mariana – Fotolia.com. Page 131 : h. g. : © Maksim Shebeko – Fotolia.com; h. c. : © ExQuisine – Fotolia.com; h. d. : © Tatyana Nyshko – Fotolia.com. Page 132 : © pandore – Fotolia.com. Page 133 : © Valeriy Kirsanov – Fotolia.com. Page 134 : h. d. : © sato00 – Fotolia.com; b. g. : © denira – Fotolia.com; b. d. : © karlumbriaco – Fotolia.com. Page 136 : b. : © banprik – Fotolia.com. Page 137 : © therry – istockphoto.com. Page 139 : © Brad Pict – Fotolia.com. Page 140 : domaine public. Page 143 : © sarsmis – Fotolia.com. Page 144 : h.g. : © jarun011 – istockphoto.com; h. d. : © Robert Przybysz – AdobeStock.com; b. g. : © mars58 – Fotolia.com; b. d. : © hcast – AdobeStock.com. Page 145 : © Gabriele Maltinti – Fotolia.com. Page 146 : © Piotr Marcinski – Fotolia.com. Page 147 : © Guillaume Le Bloas – Fotolia.com. Page 148 : © Marco Rosario Venturini Autieri – istockphoto.com. 149 : © molekuel.be – Fotolia.com. Page 151 : b. g. : © larcobasso – Fotolia.com; b. c. : © Marie-Claire Lasne; b. d. : © Malyszchtyts Vikta. Page 152 : b. g. : © pixbox77 – Fotolia.com; b. d. : © Marie-Claire Lasne. Page 153 : © NASA. Page 154 : © Archivist – AdobeStock.com. Page 157 : b. g. : © Frank Boston – Fotolia.com; b. d. : © science photo – Fotolia.com. Page 161 : © toeytoey – AdobeStock.com. Page 163 : domaine public. Page 164 : h. d. : domaine public. b. d. : © Microgen – Fotolia.com. Page 165 : © ThomBal – Fotolia.com. Page 166 : de haut en bas et de gauche à droite : © Angel Simon – Fotolia.com; © karandav – Fotolia.com; © ExQuisine – Fotolia.com; © Kara – Fotolia.com; © merlin7125 – Fotolia.com; © manipulateur – Fotolia.com; © 7activestudio – Fotolia.com; © Amphawan – AdobeStock.com. Page 168 : © Rostislav Sedlacek – Fotolia.com;

Page 170: © Cobalt – Fotolia.com. Page 172 b. g.: © Madeleine Steinbach – Fotolia.com; b. d.: ©Sarka – Fotolia.com. Page 173: © photologica – istockphoto.com. Page 174: © cliparea.com – Fotolia.com. Page 175: © sergemi – Fotolia.com. Page 177: © bradcalcins – Fotolia.com. Page 178: © T. Wejkszo – Fotolia.com. Page 180: b. g.: © ThomBal – Fotolia.com; b. d.: © margo555 – Fotolia.com. Page 181: © LianeM – Fotolia.com. Page 182: h. g.: © Media for Medical / Alamy / Hipix; b. g.: © Media for Medical / Panthermedia / Georgios Kollidas, h. d.: © weerapat1003 – Fotolia.com; b. d.: © countrypixel – Fotolia.com. Page 183: en haut de g. à d.: © molekuul.be – Fotolia.com; © Edin – istockphoto.com; © molekuul.be – Fotolia.com; © chatka – Fotolia.com; c. d.: © Bocman1973 – Fotolia.com. Page 184: h.: © molekuul.be – Fotolia.com; c.: © aleciccotelli – Fotolia.com, b.: © molekuul.be – Fotolia.com. Page 185: b. g.: © Maxim\_Kazmin – AdobeStock.com; b. c.: © missiya – fotolia.com; b. d.: © Standard Primitive – fotolia.com. Page 186: h. g.: © Gerhard Seybert – Fotolia.com; c. g.: © phb.me – fotolia.com; c. d.: © Joe Benning – fotolia.com; b. d.: © JOVO – fotolia.com; b. g.: © R Scapinello – istockphoto.com. De gauche à droite: Brad Pict – AdobeStock.com (tablette chocolat et beurre); valery121283 – AdobeStock.com; DenisMArt – AdobeStock.com; New Africa – AdobeStock.com; afratton – AdobeStock.com; koss13 – AdobeStock.com. Page 187: denisismagilov – AdobeStock.com. Page 189: fotograf-halle.com – AdobeStock.com. Page 190: h.: chatgunner – AdobeStock.com; b.: HappyAlex – AdobeStock.com. Page 192: g.: patthana – AdobeStock.com; d.: Sensay – AdobeStock.com. Page 195: © bbszabi – Fotolia.com. Page 196: © extender\_01 – Fotolia.com. Page 197: h.: © Angel Simon – Fotolia.com; b. g.: © Patryssia – Fotolia.com; b. d.: © homydesign – Fotolia.com. Page 198: © Alessio Orrù – Fotolia.com. Page 199: © Mara Zemgaliete – Fotolia.com. Page 200: © Gilbert Deléage. Page 201: h.: © StudioMolekuul – shutterstock.com; b.: © davemontreuil – Fotolia.com. Page 202: c.: © marhero – istockphoto.com; b.: © uzkiland – Fotolia.com. Page 204: © lamax – AdobeStock.com. Page 205: © Alexander Raths – AdobeStock.com. Page 206: h.: © guy – Fotolia.com; c.: © carballo – Fotolia.com; b.: © Jipé – Fotolia.com. Page 207: © Alexander Raths – Fotolia.com; Page 211: © philipimage – Fotolia.com. Page 212 h.: © denis\_333 – Fotolia.com; b.: © Alexander Raths – Fotolia.com. Page 213: h.: © iava777 – Fotolia.com; b.: © Nitr – Fotolia.com. Page 215: de haut en bas: © photlook – AdobeStock.com; © kaaal – Fotolia.com; © Serghei Velusceac – Fotolia.com; © Zacarias da Mata – Fotolia.com. Page 216: © ExQuisine – Fotolia.com. Page 218: de gauche à droite et de haut en bas: h. g.: © Wolfgang – AdobeStock.com; h. c.: © anathel – fotolia.com; © Kanusommer – Fotolia.com; © ffolas – AdobeStock.com; © ivan kmit – Fotolia.com; © luigipinna – Fotolia.com. Page 219: g.: © ibreakstock – fotolia.com; d.: © olegkruglyak3 – fotolia.com; bouteille: © orinocoArt – Fotolia.com. Page 220: b. g.: © molekuul.be – Fotolia.com; b. d.: © Sebastian Kaulitzki – Fotolia.com. Page 221: © digitalstock – Fotolia.com. Page 222: h.: © T-REX – Fotolia.com; c.: © Claude Calcagno – Fotolia.com; b.: © Zerbor – Fotolia.com. Page 223: h.: © fotozick – Fotolia.com; b.: © coco – Fotolia.com. Page 224: b. g.: © noomcm – Fotolia.com; b. c.: © pavelkubarkov – Fotolia.com; b. d.: © Meinzahn – istockphoto.com. Page 225: © bartoshd – AdobeStock.com. Page 227: b. g.: © gilitukha – Fotolia.com; b. d.: © lduarte – Fotolia.com. Page 228: h.: © chas53 – Fotolia.com; c.: © Petrovich12 – Fotolia.com; b. d.: © nobtis – istockphoto.com. Page 230: de gauche à droite et de haut en bas: © ksenia32 – Fotolia.com; © smereka – Fotolia.com; © Luis Carlos Jiménez – Fotolia.com; © Soru Epotok – Fotolia.com; © sutichak – Fotolia.com; © Artur Synenko – Fotolia.com; © sp4764 – Fotolia.com; © lfrabanedo – Fotolia.com; © chantal cecchetti – Fotolia.com. Page 231: © Eakkaluk – AdobeStock.com. Page 233: de gauche à droite et de haut en bas: © bluesdesign – Fotolia.com; © salita2010 – Fotolia.com; © mstroz – istockphoto.com; © Paul Vinten – AdobeStock.com; © Duangjit – AdobeStock.com. Page 235: © Helder Almeida – Fotolia.com. Page 236: h.: © carballo – Fotolia.com; b. g.: © hcast – AdobeStock.com; b. d.: © Marie-Claire Lasne. Page 237: h.: © Maria Brzostowska – Fotolia.com; b.: © natros.