

5. Chimie des systèmes de carbones saturés: Réactions de substitution et d'élimination

5. 1 Chimie des halogénoalkanes

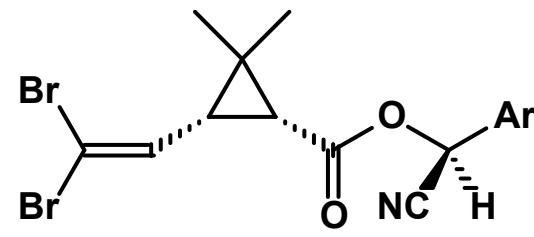
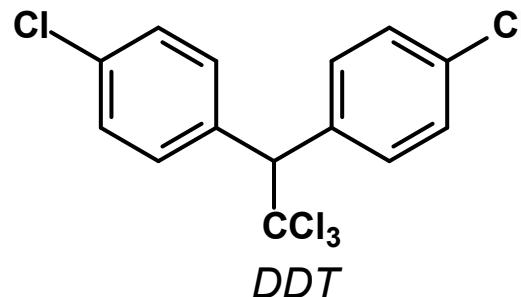
Importance et Structure

Bibliographie:

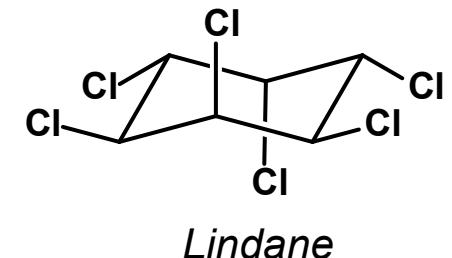
- Vollhardt 6th ed., Ch. 6-7
- Claisen, Ch. 17, 19

Peu de produits naturels contiennent des atomes d'halogène mais les dérivés halogénés de chlore, brome et iodé sont des intermédiaires de synthèse très importants, ayant de nombreuses applications

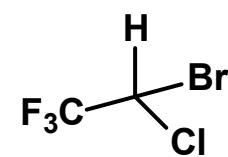
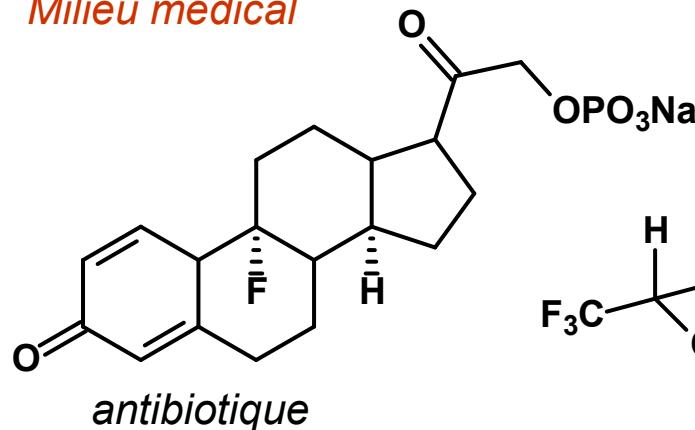
Insecticides



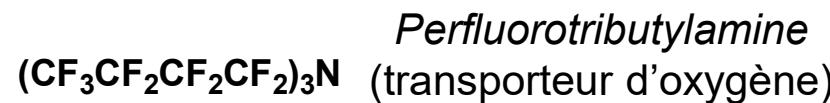
Deltamétrine (biodégradable)



Milieu médical



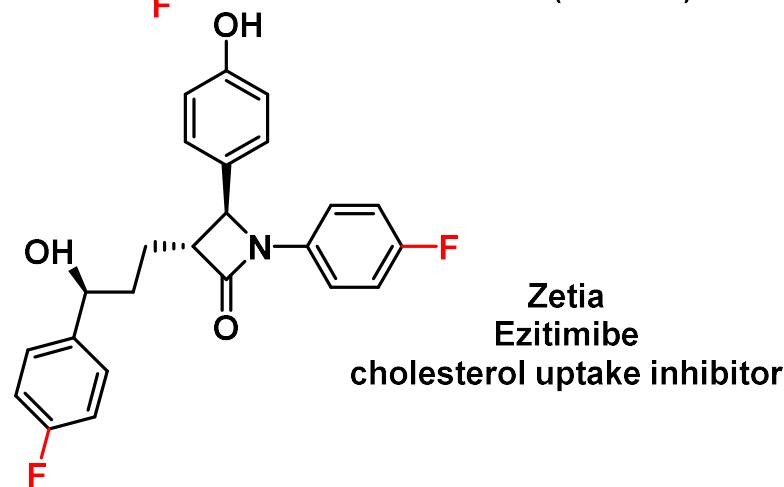
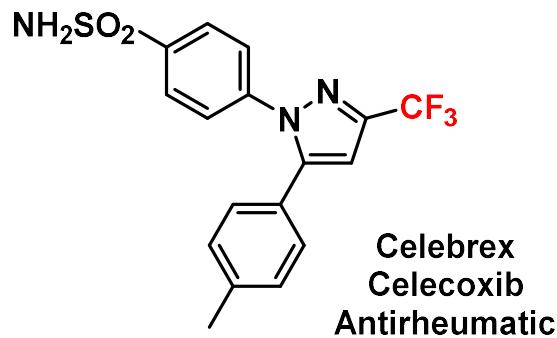
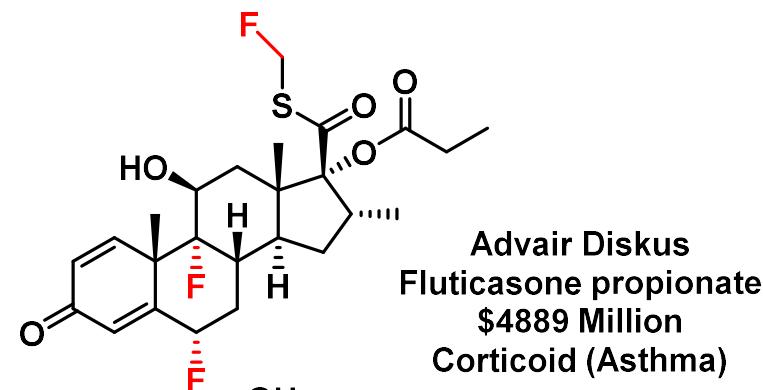
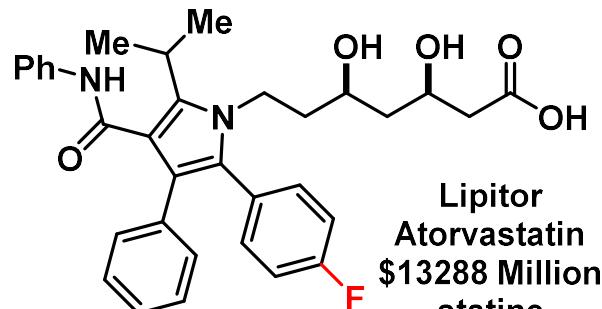
*Halothane
(anesthésique)*



Fréons, solvants,
propulseurs d'aérosols,
dégraissants.....

Les produits fluorés sont moins utiles en tant qu'intermédiaires réactifs, mais sont devenus très populaires récemment pour les médicaments et les produits agrochimiques pour deux raisons:

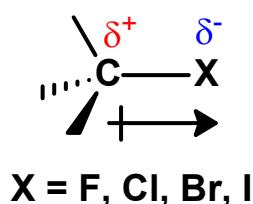
- 1) Ils augmentent la lipophilie et donc l'absorption dans le corps.
- 2) Ils bloquent le métabolisme de dégradation biologique des molécules.



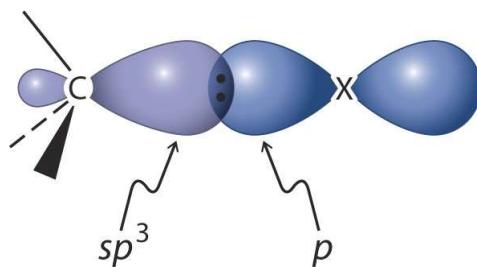
Propriétés physiques différentes de celles des alcanes correspondants

Taille du substituant halogéné

Polarité de la liaison carbone-halogène



- La densité électronique le long de la liaison C-X est déplacée vers l'halogène
- Le carbone électrophile est sujet à des attaques par des anions ou des espèces nucléophiles
- T_{eb} plus élevées que pour les alcanes correspondant : interactions dipole/dipole et T_{eb} augmente avec la taille croissante de X (interactions de London)

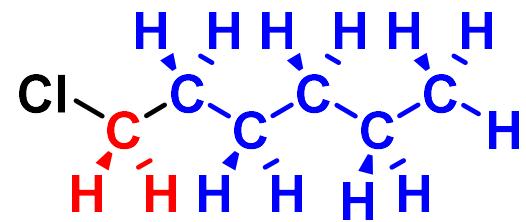
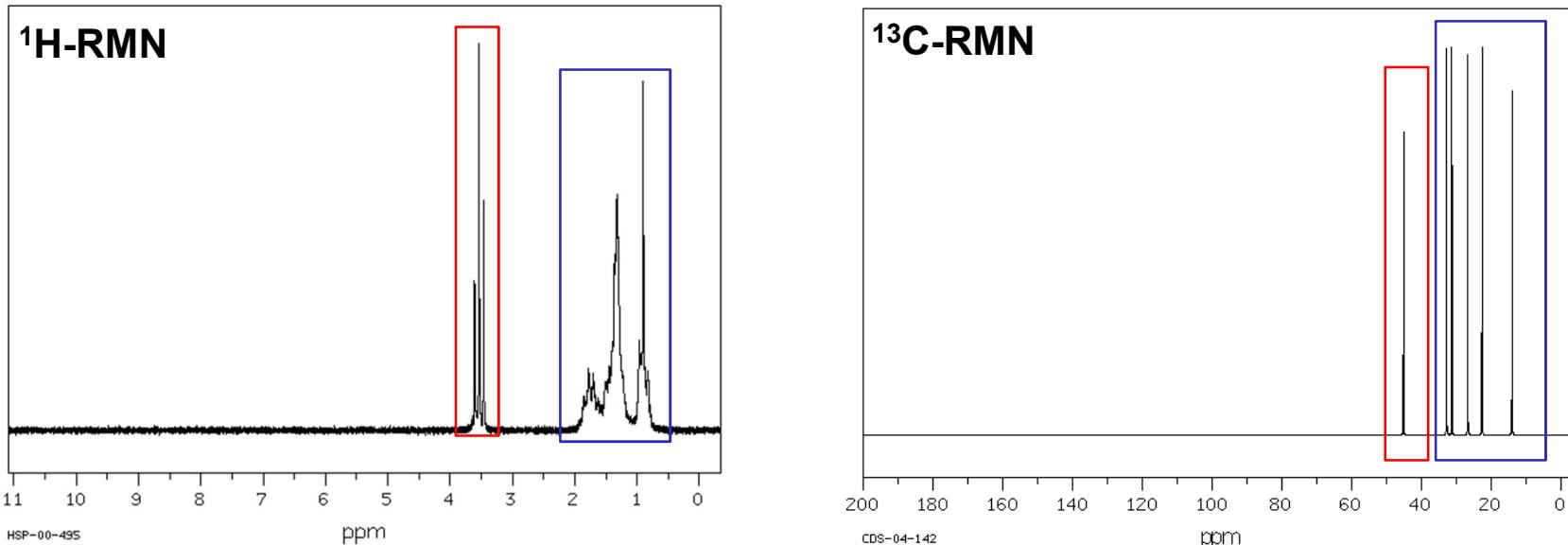


La taille de l'orbitale *p* de l'halogène augmente selon la séquence F puis Cl puis Br puis I

→ le nuage électronique autour de X devient plus diffus et la force de la liaison C-X diminue

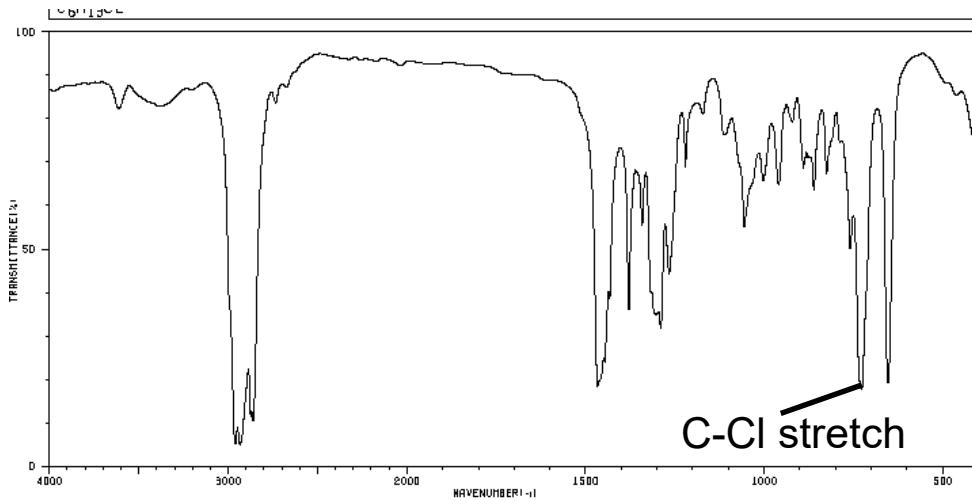
TABLE 6-1 C-X Bond Lengths and Bond Strengths in CH_3X		
Halo-methane	Bond length (Å)	Bond strength (kcal mol ⁻¹)
CH_3F	1.385	110
CH_3Cl	1.784	85
CH_3Br	1.929	70
CH_3I	2.139	57

Spectres des composés halogénés

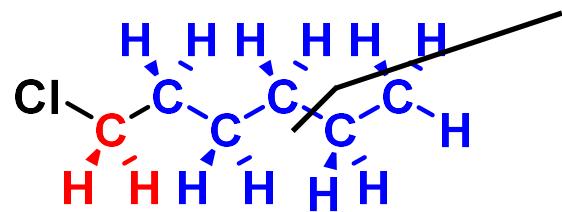


Les halogènes ont un effet de déblindage sur les protons et les carbones (entre 3 et 4 ppm pour les protons et 40 et 50 ppm pour le carbones pour le chlore, attention pour l'iode: l'effet est inversé pour les carbones!)

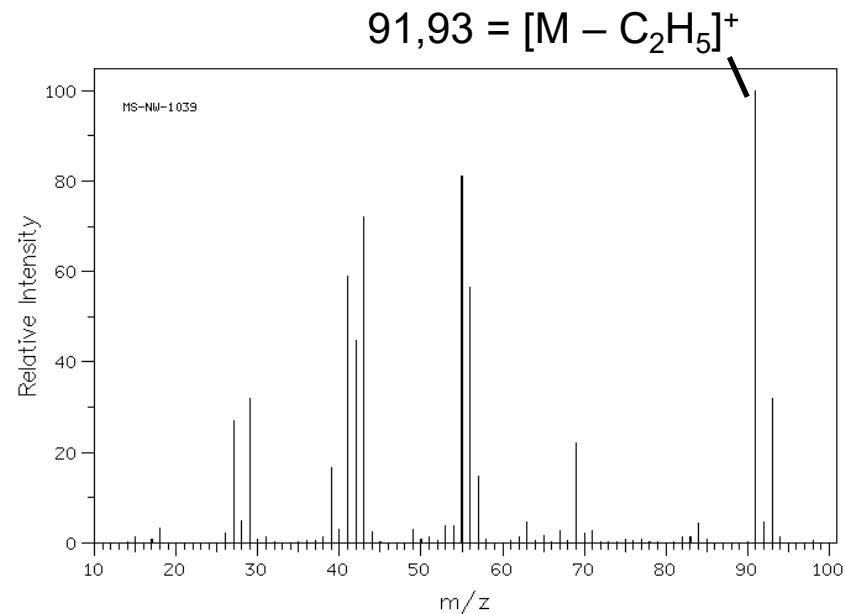
Spectres des composés halogénés



Avec le poids plus lourd des atomes, les vibrations avec les halogènes viennent à des longueurs d'ondes plus basses



La répartition des isotopes permet d'identifier les fragments contenant du chlore ($^{35}\text{Cl} = 3 \times ^{37}\text{Cl}$) ou brome ($^{79}\text{Br} = ^{81}\text{Br}$)



5. 1 Chimie des halogénoalkanes

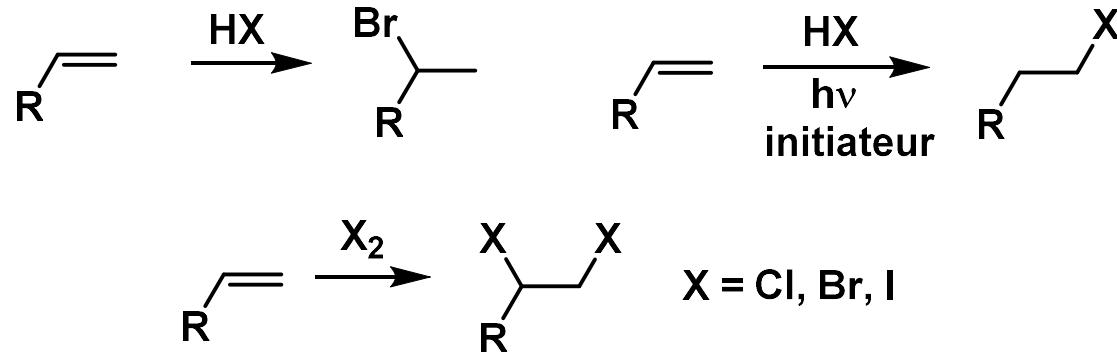
Synthèse

Synthèse des halogénoalkanes

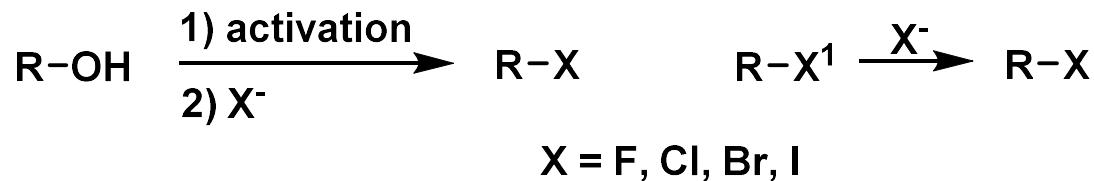
1) A partir des alkanes (voir Ch. 3.4)



2) Par addition sur les alcènes (voir Ch. 4.1)

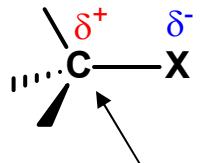


3) Par réaction de substitution à partir d'autres halogénures et/ou dérivés d'alcools (voir Ch. 5.1 et 5.2)



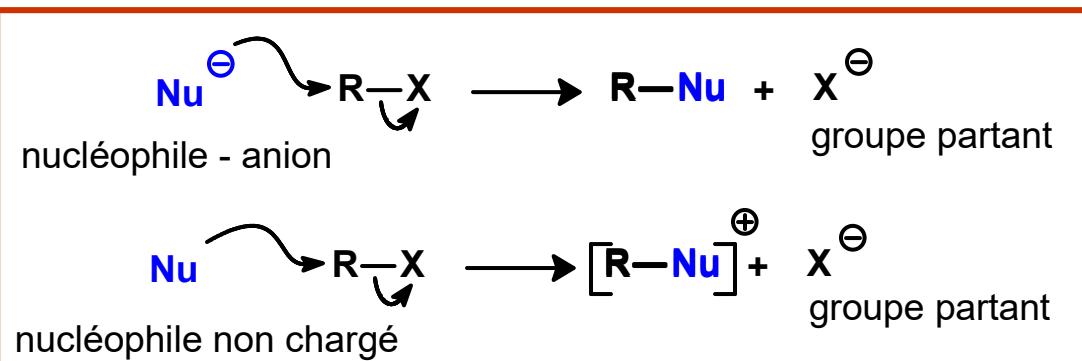
5. 1 Chimie des halogénoalkanes

Réactions de substitutions et éliminations



X = F, Cl, Br, I

attaque par des espèces possédant une paire d'électrons libres



Utilisation très variée en synthèse : accès à de nombreuses molécules nouvelles

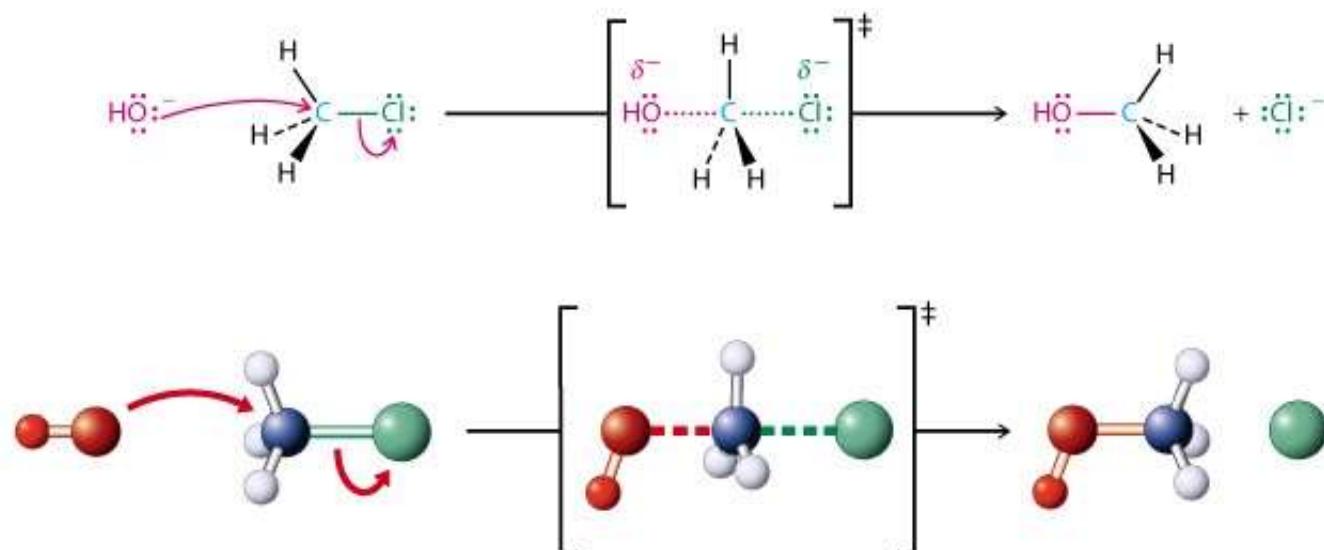
Réaction	Produit
$\text{R-X} + \text{HO}^-$	R-OH alcool
$\text{R-X} + \text{R}'\text{O}^-$	$\text{R-OR}'$ éther
$\text{R-X} + \text{R}'\text{CO}_2^-$	$\text{R-O}_2\text{CR}'$ ester
$\text{R-X} + \text{NH}_3$	R-NH_2 amine primaire
$\text{R-X} + \text{N}_3^-$	R-N_3 azoture
$\text{R-X} + \text{CN}^-$	R-CN nitrile
$\text{R-X} + \text{HS}^-$	R-SH thiol
$\text{R-X} + \text{R}'\text{S}^-$	$\text{R-SR}'$ sulfure
$\text{R-X} + \text{PR}'_3$	$\text{R-PR}'_3^+$ sel de phosphonium

Cinétique d'ordre 2



Processus en une seule étape : le nucléophile attaque l'halogénoalcane avec expulsion simultanée du groupe partant. La formation de la liaison C-Nu a lieu en même temps que la rupture de la liaison C-X \longrightarrow réaction concertée

Approche du nucléophile à l'opposé du groupe partant



Les S_N2 sont des réactions stéréospécifiques. Dans le cas de carbones asymétriques, la réaction procède avec **inversion de configuration**.

Représentation orbitalaire (basée sur orbitales atomiques)

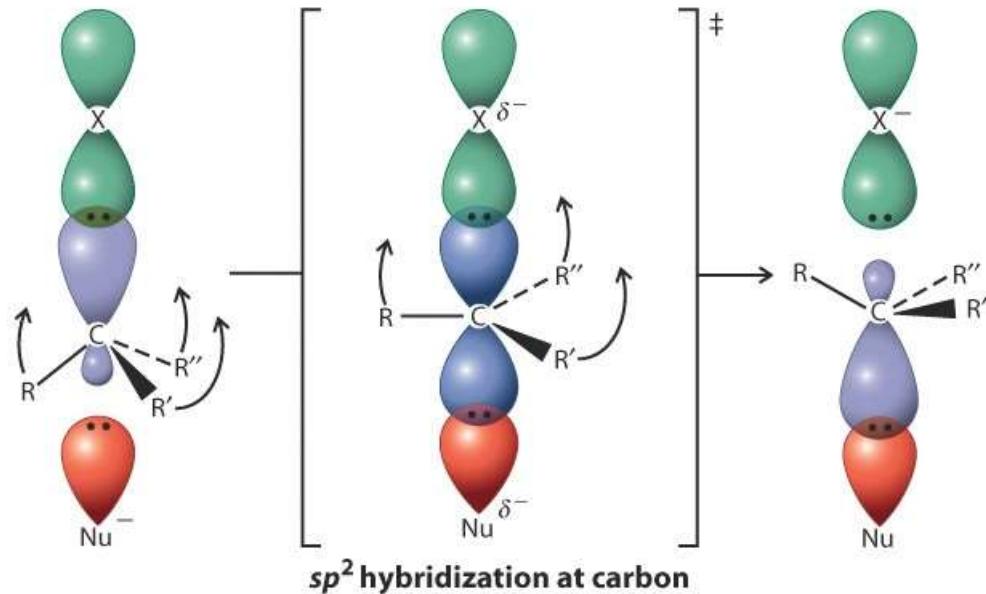
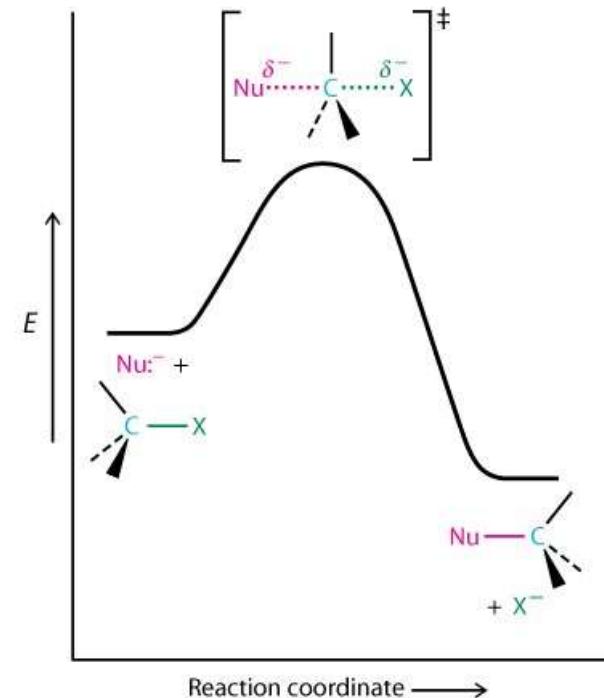


Diagramme d'énergie potentielle

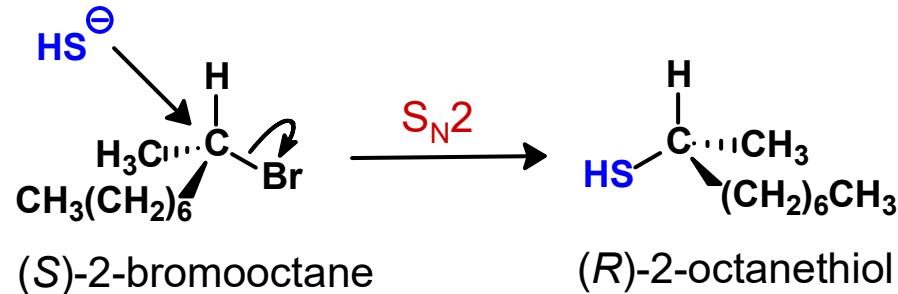


A l'ET[#], la molécule devient planaire par changement d'hybridation du carbone de sp³ en sp².

A l'obtention du produit de la réaction, l'inversion est terminée et le carbone retrouve un état d'hybridation sp³.

A l'ET[#], la charge négative du nucléophile est partiellement délocalisée sur X

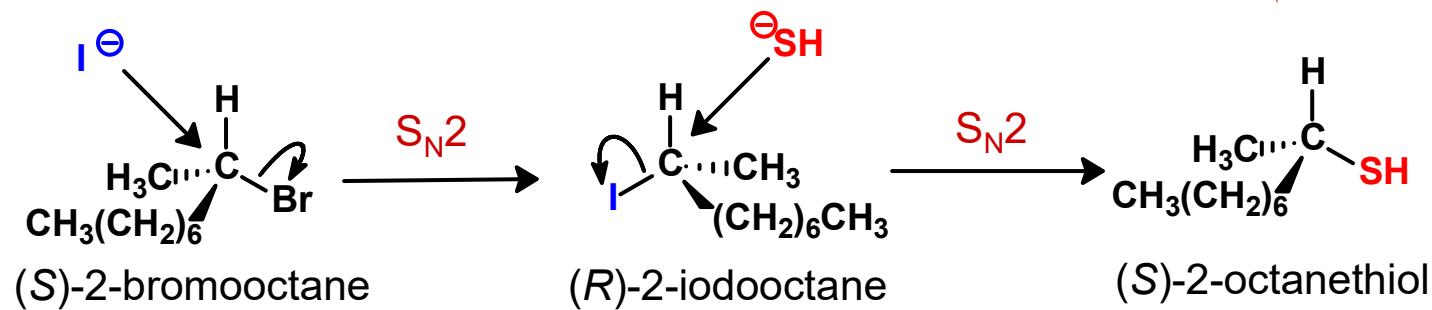
Inversion de configuration



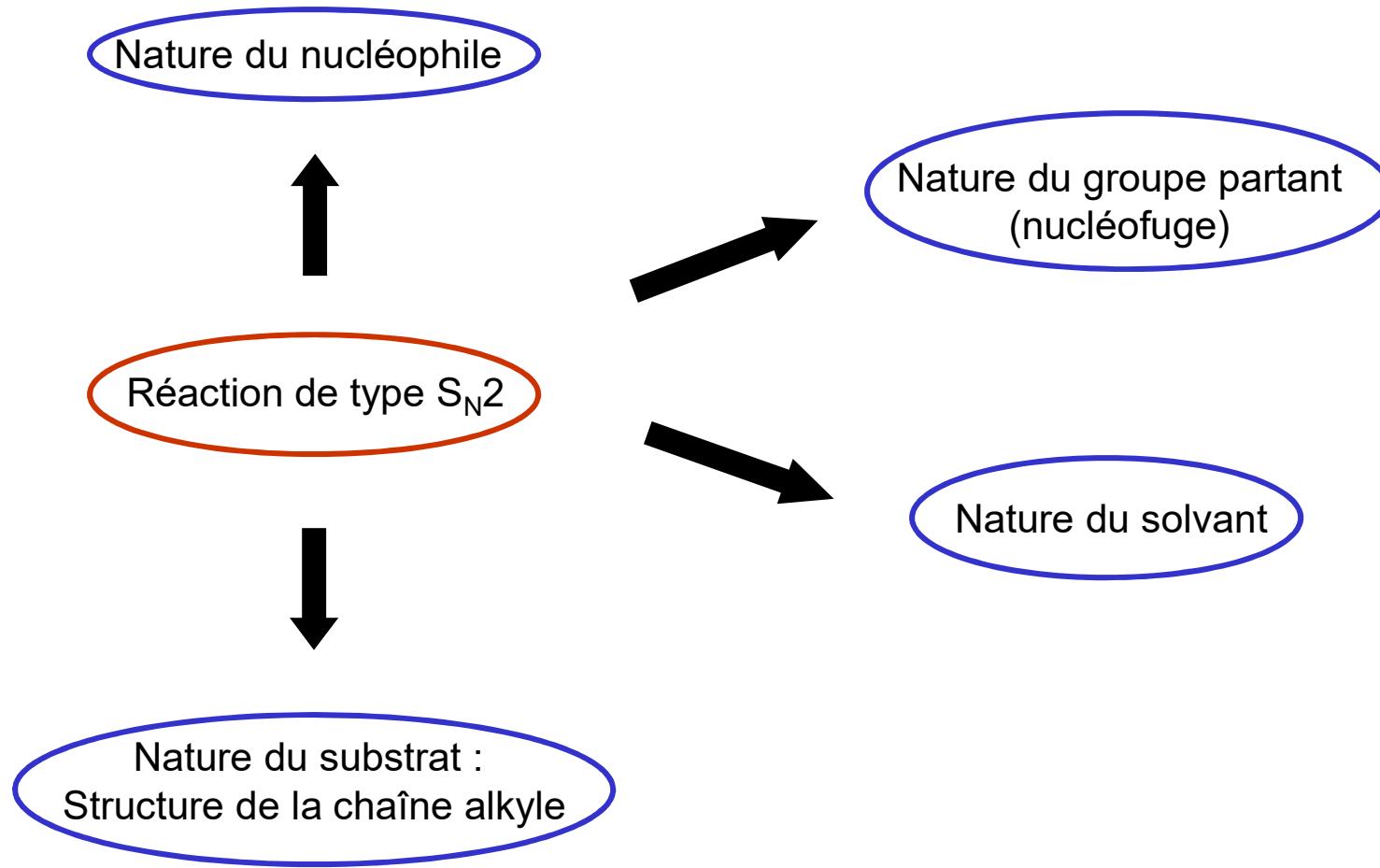
Comment pourrait-on obtenir spécifiquement l'autre énantiomère?



Double inversion = rétention de configuration



Pour des substrats comportant plusieurs stéréocentres, l'inversion de configuration est uniquement observée sur les carbones subissant l'attaque nucléophile.



L'influence de ses différents paramètres est évaluée par des mesures cinétiques

Nucléophilie : dépend de plusieurs facteurs tels que la charge, la basicité, la polarisabilité la nature des substituants et le solvant (notation n).

Influence de la charge



Pour un même atome réactif, l'espèce anionique est un nucléophile plus puissant que l'espèce neutre



Influence du numéro atomique/de l'électronégativité



Sur une même ligne du tableau périodique, la nucléophilie diminue lorsqu'on se déplace vers la droite et que l'électronégativité augmente



La nucléophilie est en corrélation avec la basicité, qui est corrélée à l'électronégativité!



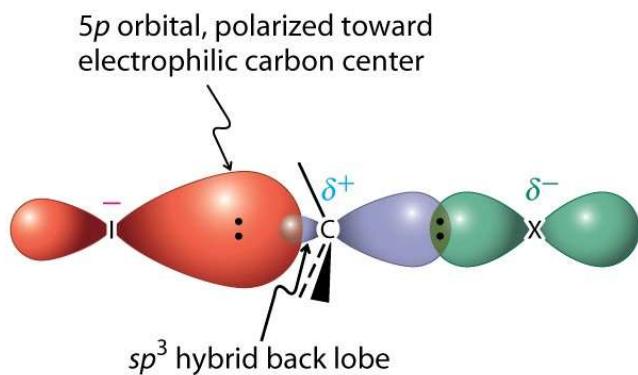
phénomène cinétique
(constante de vitesse)

propriété thermodynamique
(constante d'équilibre)

Polarisabilité

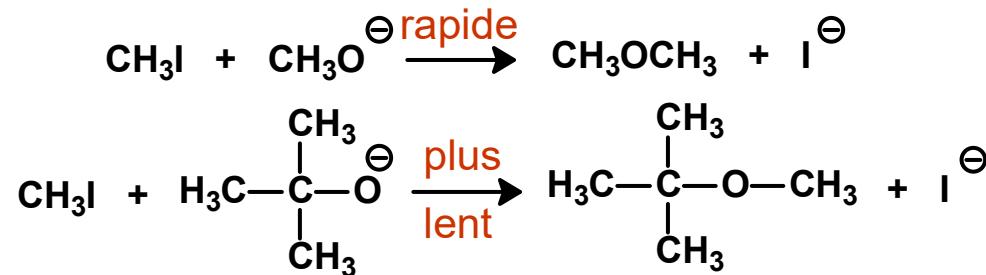
Plus l'atome nucléophile est gros, plus le nuage électronique est diffus et polarisable
→ Meilleur recouvrement orbitalaire dans l'état de transition

PhO^\ominus	$\text{pK}_{\text{aH}} = 9.89$	$n = 5.8$
PhS^\ominus	$\text{pK}_{\text{aH}} = 6.5$	$n = 9.9!$

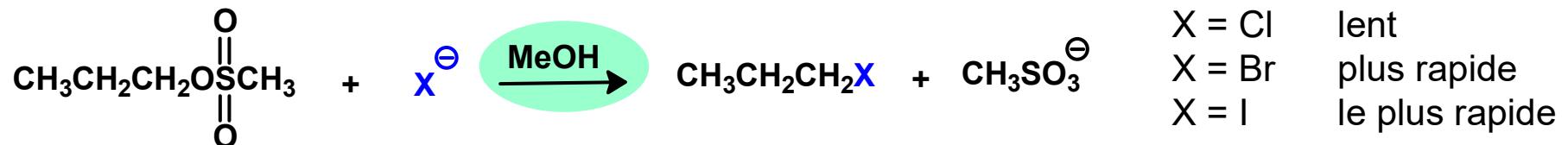


Encombrement stérique

Plus l'espèce nucléophile possède des substituants volumineux, plus la réactivité est faible.



Influence du solvant



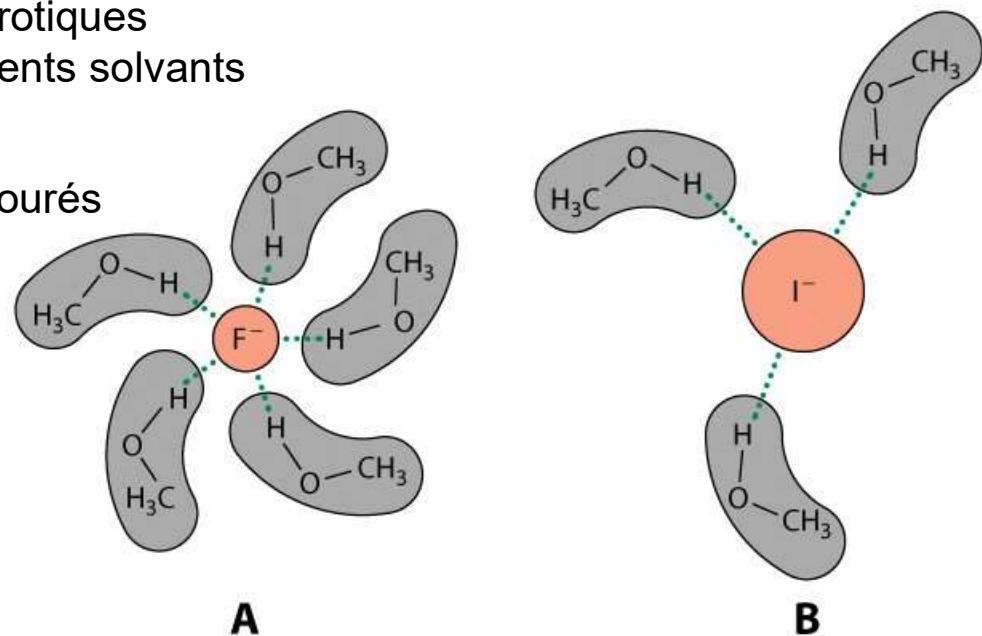
La nucléophilie augmente lorsque l'on progresse vers le bas du tableau périodique. Cette tendance est à l'opposé de la basicité qui diminue lorsque l'on descend une colonne du tableau périodique (effet de polarisation). Cet effet est faible dans les solvants aprotiques, mais très fort dans les solvants protiques

→ interaction des anions avec les différents solvants

En solution, les ions et les molécules sont entourés de molécules de solvant : ils sont **solvatés**.

En général, la solvatation diminue la nucléophilie en amoindrissant sa capacité à attaquer des électrophiles.

La solvatation est d'autant plus importante que l'anion est petit.



Seuls les **solvants polaires** sont capables de dissoudre les sels : séparation des ions de charge opposée

Influence du solvant

Solvants polaires protiques : MeOH, EtOH, H₂O. Formation de liaisons hydrogène fortes avec les nucléophiles anioniques → la nucléophilie diminue lorsque la taille de l'anion diminue.

Solvants polaires aprotiques : acétone, acétonitrile, diméthylformamide, diméthylsulfoxyde, nitrométhane. Il n'y a pas d'hydrogène polarisés δ+ → solvatation faible des anions, augmentation de la réactivité des nucléophiles.



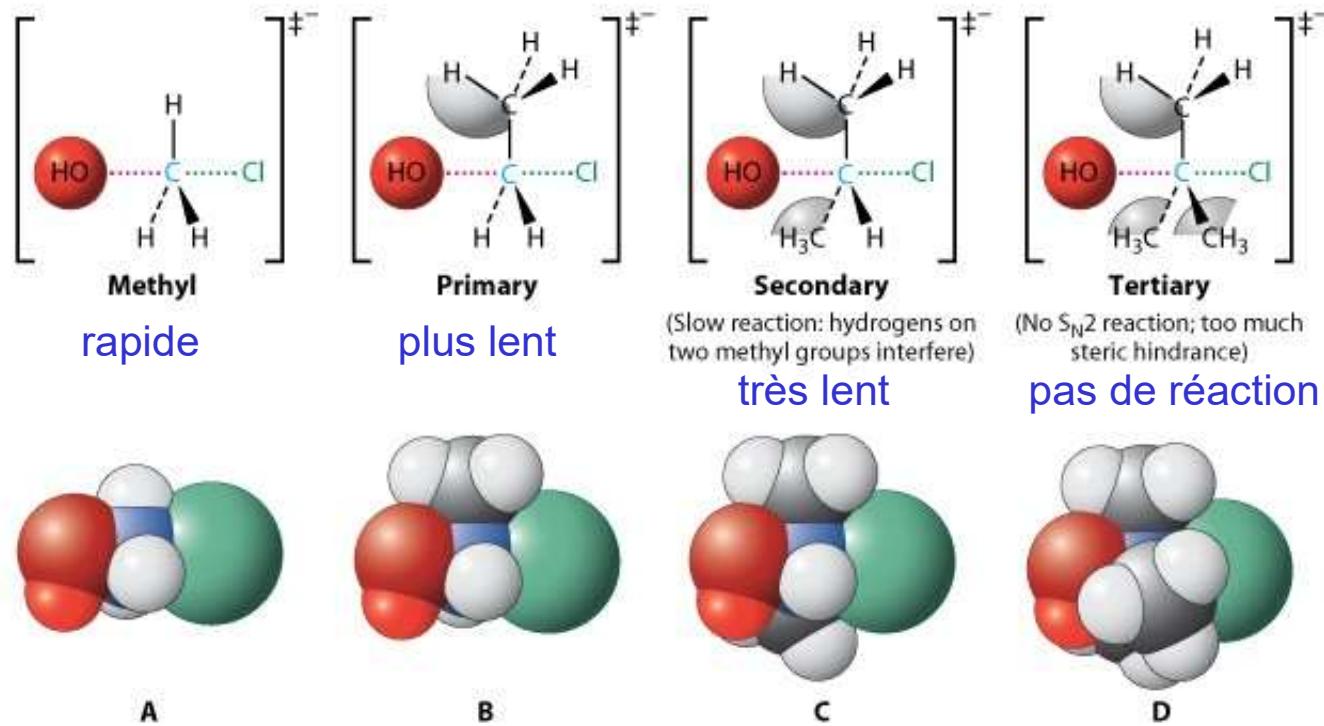
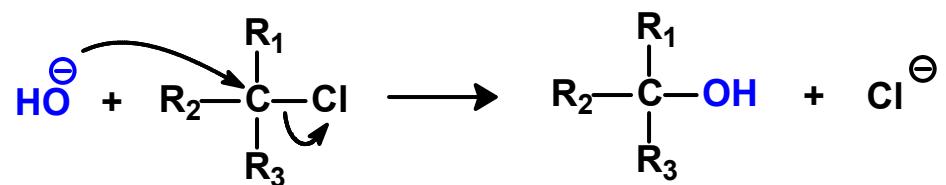
La différence de nucléophilie entre les anions halogénures est plus faible et on observe parfois un ordre de réactivité inversé.

Conclusion

La **nucléophilie** est contrôlée par de nombreux facteurs. La présence d'une charge négative et la progression de droite à gauche sur une ligne du tableau périodique augmente la nucléophilie. Sur une même colonne du tableau périodique, plus l'élément est gros, meilleure est la nucléophilie.

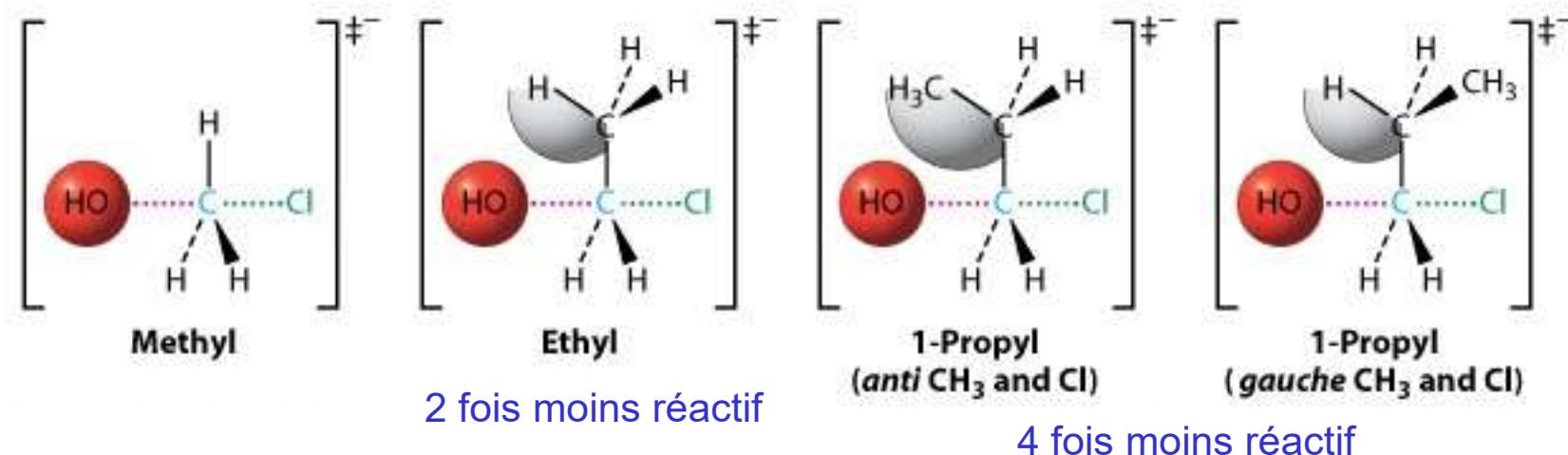
La **solvatation** par des solvants polaires protiques diminue la nucléophilie et affecte particulièrement les anions de petite taille. L'utilisation de solvants polaires aprotiques augmente la nucléophilie, en particulier pour les anions de petite taille (suppression des liaisons hydrogène).

Effet de substituant sur le carbone réactif



La réactivité décroît rapidement à mesure que l'on substitue le carbone réactif par interaction stérique avec le nucléophile entrant → augmentation de l'énergie de l'ET[#] jusqu'à devenir inaccessible pour les substrats tertiaires.

Allongement de la chaîne carbonée



énergie requise pour passer à
la conformation *gauche*, moins stable

Au-delà, l'allongement de la chaîne n'a plus d'influence car il n'y a pas d'augmentation de l'encombrement stérique autour du carbone réactif dans l'ET#

Substitution sur la position adjacente au carbone réactif

$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_2\text{Br} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_2\text{Br} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2\text{Br} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2\text{Br} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Réactivité relative avec I [⊖]
1	0.8	0.03	1.3×10^{-5}	Cas «néopentyl»

Capacité nucléofuge

Elle se mesure par l'aptitude du groupe partant à accomoder une charge négative. Une corrélation est établie avec la force de l'acide conjugué correspondant.

→ les bases faibles sont les plus aptes à accomoder une charge négative (les acides correspondants sont forts).

TABLE 6-4 Base Strengths and Leaving Groups

Conjugate acids		Leaving groups	Conjugate acids		Leaving groups
<i>Strong</i>	pK_a	<i>Good</i>	<i>Weak</i>	pK_a	<i>Poor</i>
HI (strongest)	-5.2	I ⁻ (best)	HF	3.2	F ⁻
H ₂ SO ₄	-5.0	HSO ₄ ⁻	CH ₃ CO ₂ H	4.7	CH ₃ CO ₂ ⁻
HBr	-4.7	Br ⁻	HCN	9.2	NC ⁻
HCl	-2.2	Cl ⁻	CH ₃ SH	10.0	CH ₃ S ⁻
H ₃ O ⁺	-1.7	H ₂ O	CH ₃ OH	15.5	CH ₃ O ⁻
CH ₃ SO ₃ H	-1.2	CH ₃ SO ₃ ⁻	H ₂ O	15.7	HO ⁻
			NH ₃	35	H ₂ N ⁻
			H ₂ (weakest)	38	H ⁻ (worst)

SubstratPrimaire : S_N2 très favorableSecondaire : S_N2 mais cinétique plus lenteTertiaire : pas de S_N2 **Nucléofuge**

Bon

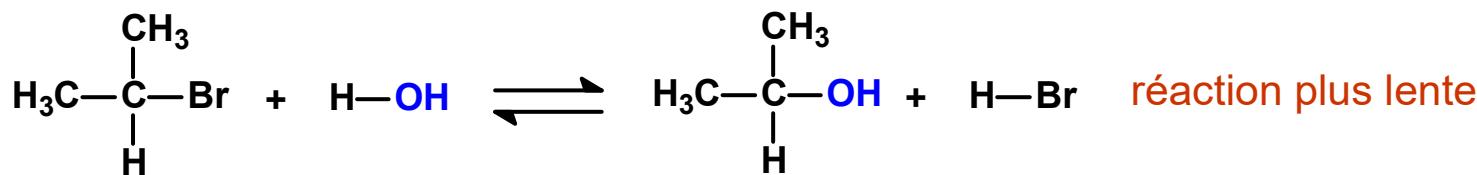
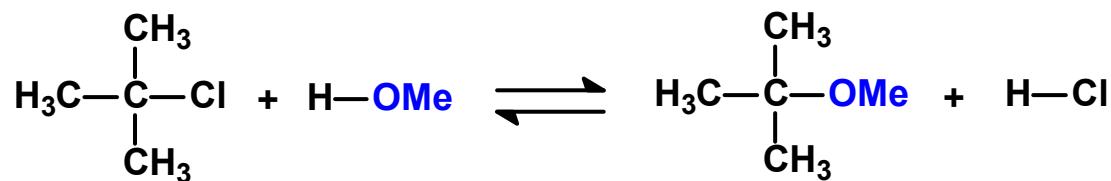
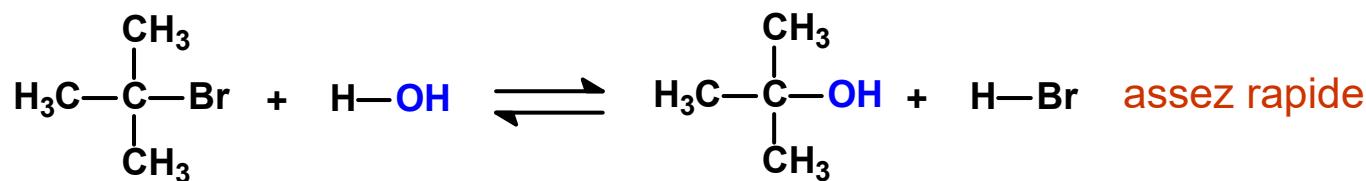
**Nucléophile**Fort (anionique) : favorise une S_N2 **Solvant**Polaire, aprotique
favorise une S_N2

Pour les S_N2 sur RX, l'ordre de réactivité est : R primaire > R secondaire >> R tertiaire

}

subissent des substitutions
selon un autre mécanisme

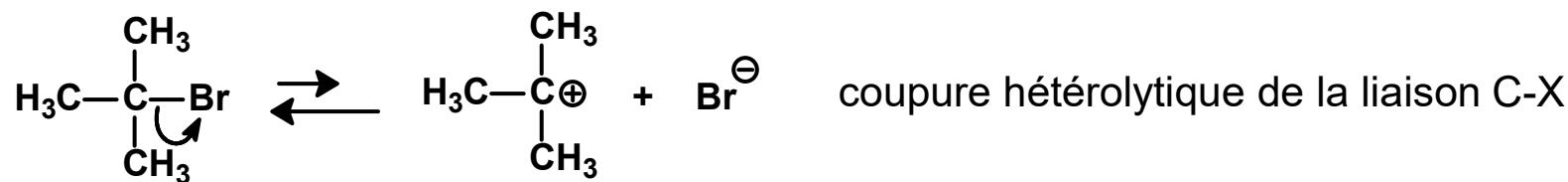
Solvolyse des halogénures secondaires et tertiaires



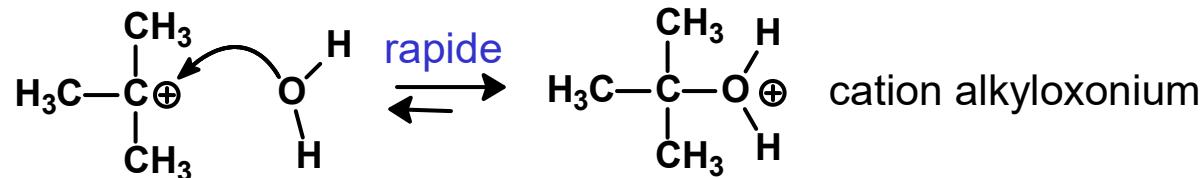
Les halogénures primaires ne réagissent pas dans les réactions de solvolyse.

- 1) Cinétique d'ordre 1 : $v = k[RX]$ → seul l'halogénure de départ intervient dans l'étape déterminante.
- 2) Les réactions de type S_N1 ne sont pas stéréospécifiques.
- 3) On observe un ordre de réactivité opposé à celui des S_N2 .

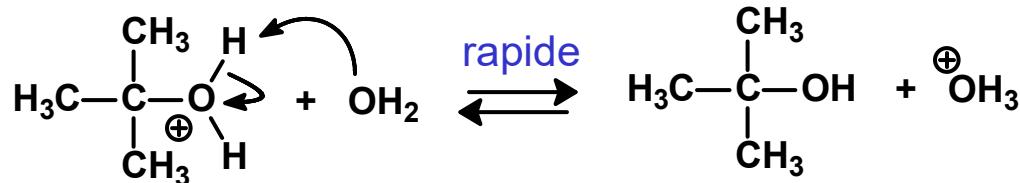
Etape 1 : dissociation de l'halogénure pour former un carbocation (étape déterminante)

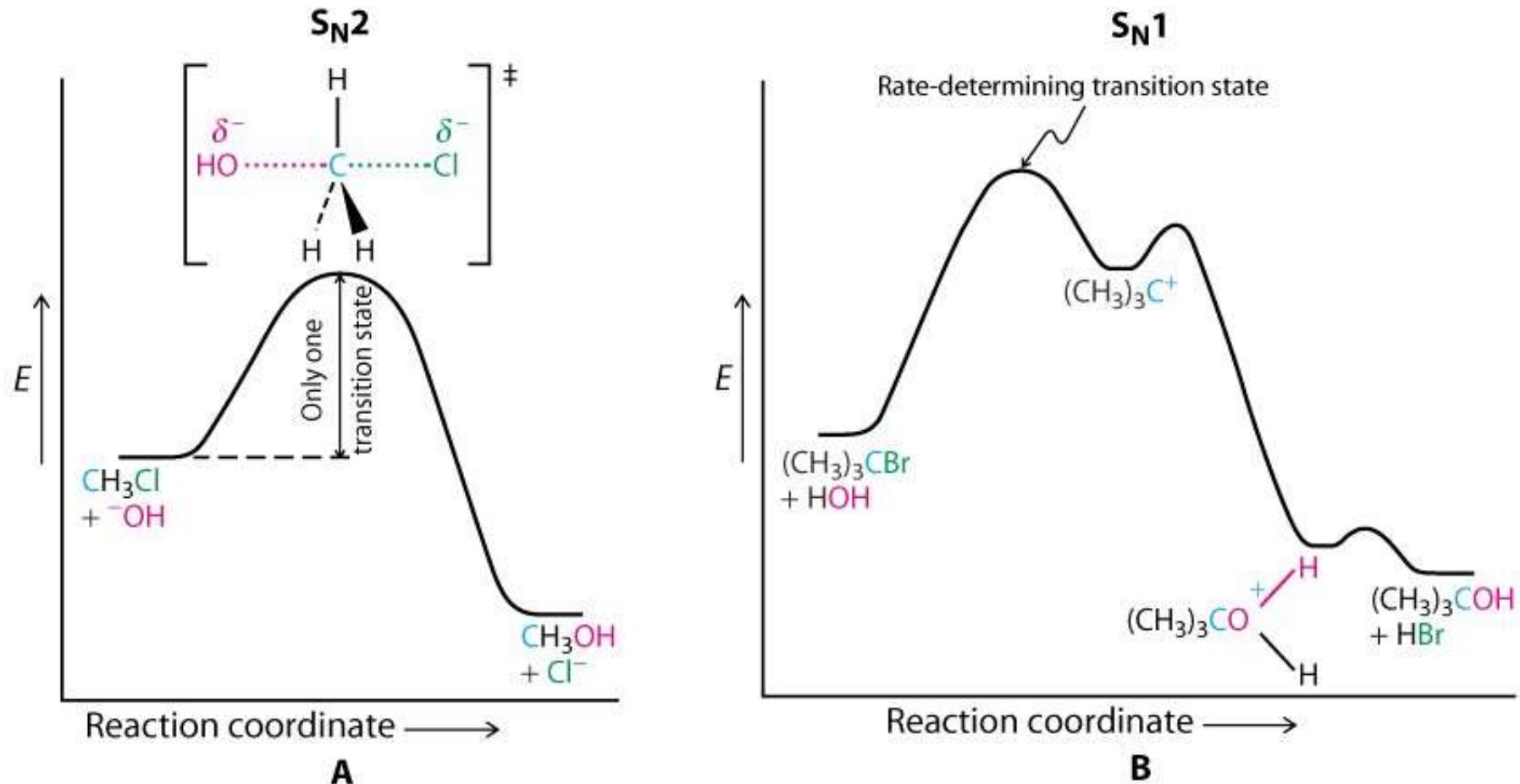


Etape 2 : attaque nucléophile par une molécule de solvant



Etape 3 : déprotonation

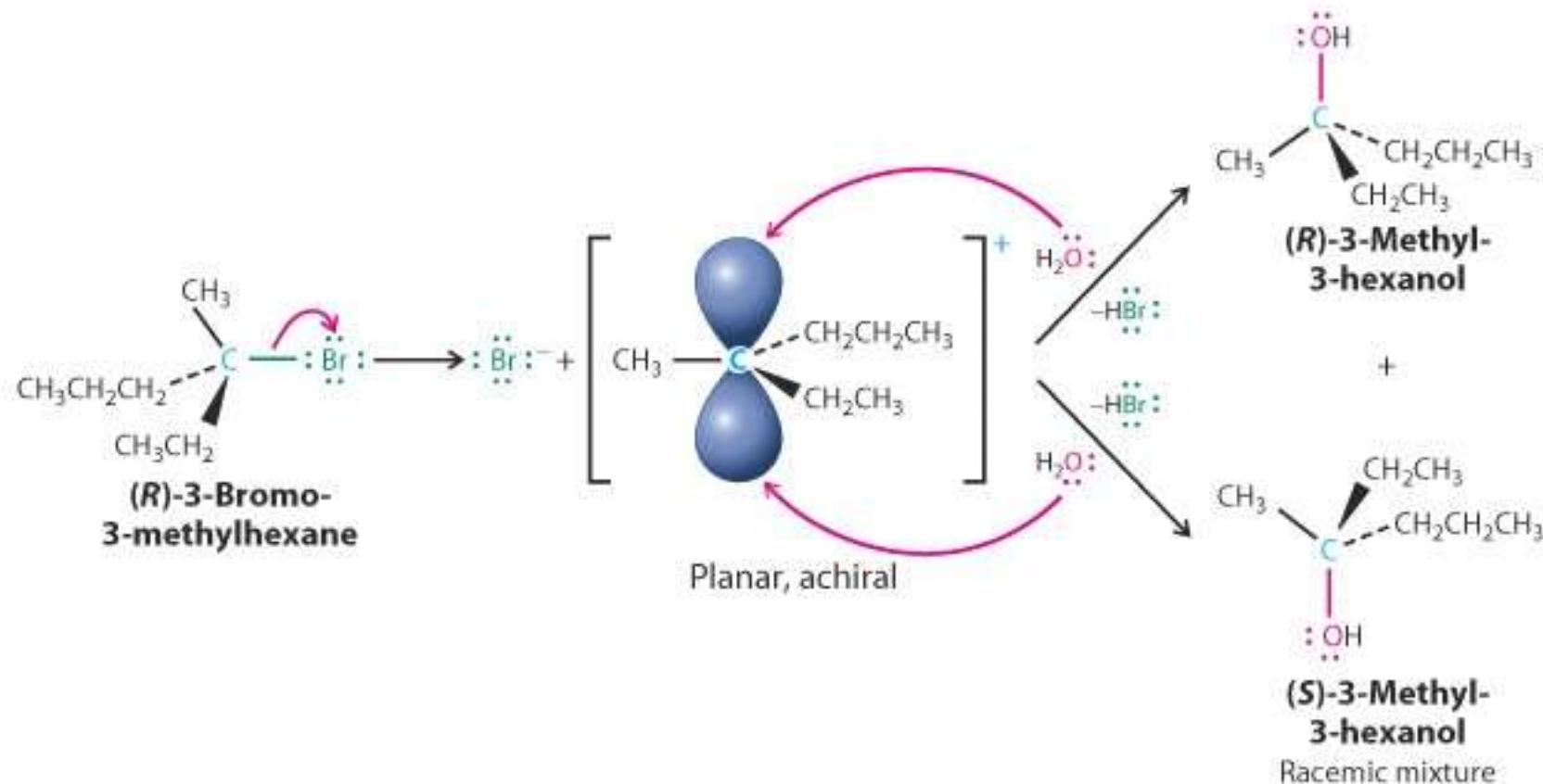




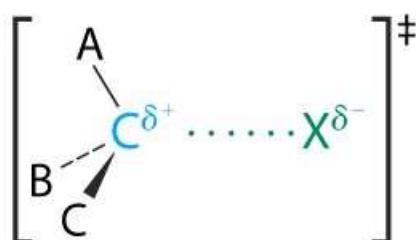
Il y a 3 états de transition (un par étape).
L'état de transition le plus haut en énergie est celui de l'étape déterminante.

Passage par un intermédiaire carbocation \rightarrow géométrie planaire trigonale (sp^2)

Dans le cas de substrat optiquement actif, il y a racémisation : carbocation achiral.

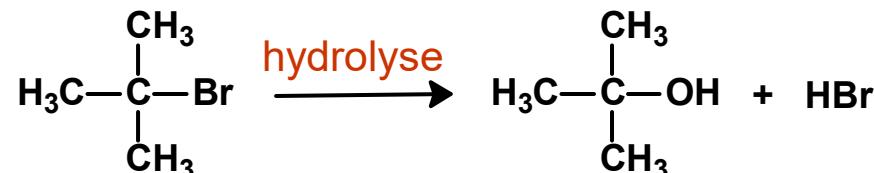


Influence du solvant



S_N1
Opposite charges
are separated

Dans l'étape déterminante, il y a coupure hétérolytique de la liaison C-X via un état de transition fortement polarisé → les réactions de type S_N1 sont accélérées dans des solvants polaires. Lorsque le solvant est **protique** l'accélération est encore plus marquée car il stabilise bien l'ET[#].



H ₂ O pur	400000	(vitesse relative)
H ₂ O/acetone (1/9)	1	

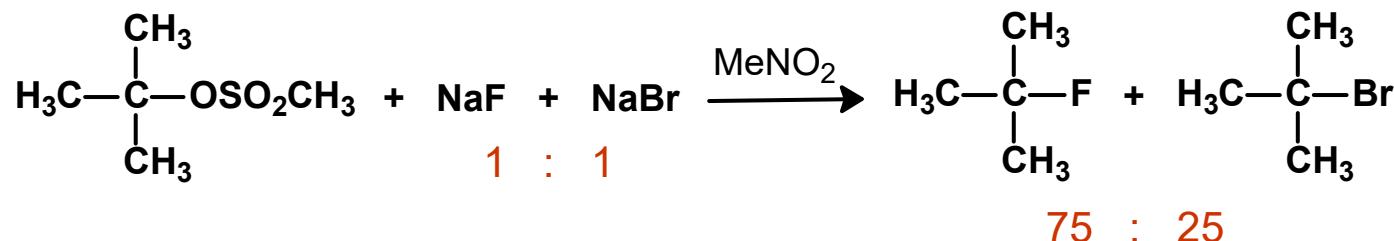
Influence du nucléofuge

Le nucléofuge part dans l'étape déterminante → les réactions S_N1 sont plus rapides en présence de bons groupes partants.

Vitesse relative de solvolysé de RX : X = -OSO₂R' > -I > -Br > -Cl

Influence du nucléophile

Le nucléophile n'intervient pas dans l'étape déterminante → la nature du nucléophile n'affecte pas la vitesse de disparition de l'halogénoalcane de départ. Lorsque plusieurs nucléophiles sont en compétition pour la capture du carbocation intermédiaire, leurs forces relatives et leurs concentrations peuvent largement influencer la distribution de produits finaux.

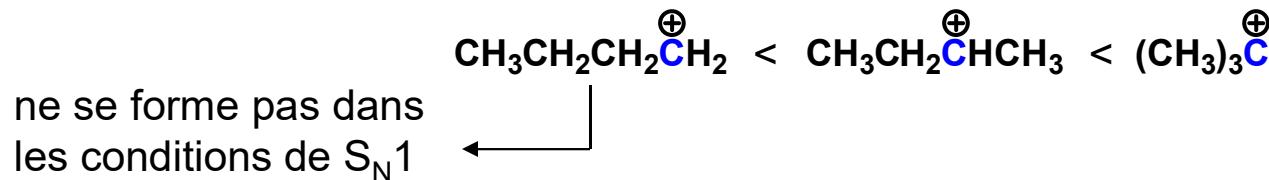


Nature du substrat

Halogénoalcane primaire : S_N2 uniquement → peu d'encombrement stérique

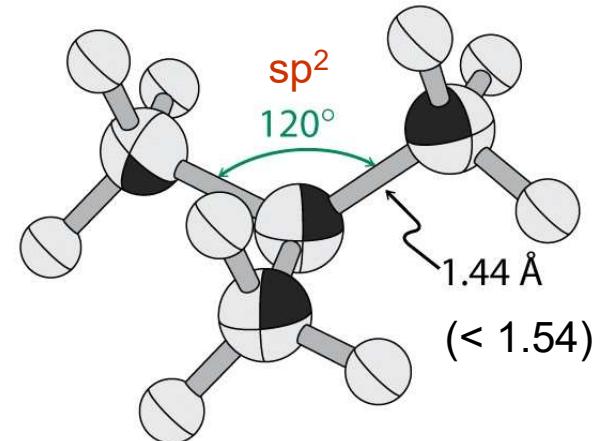
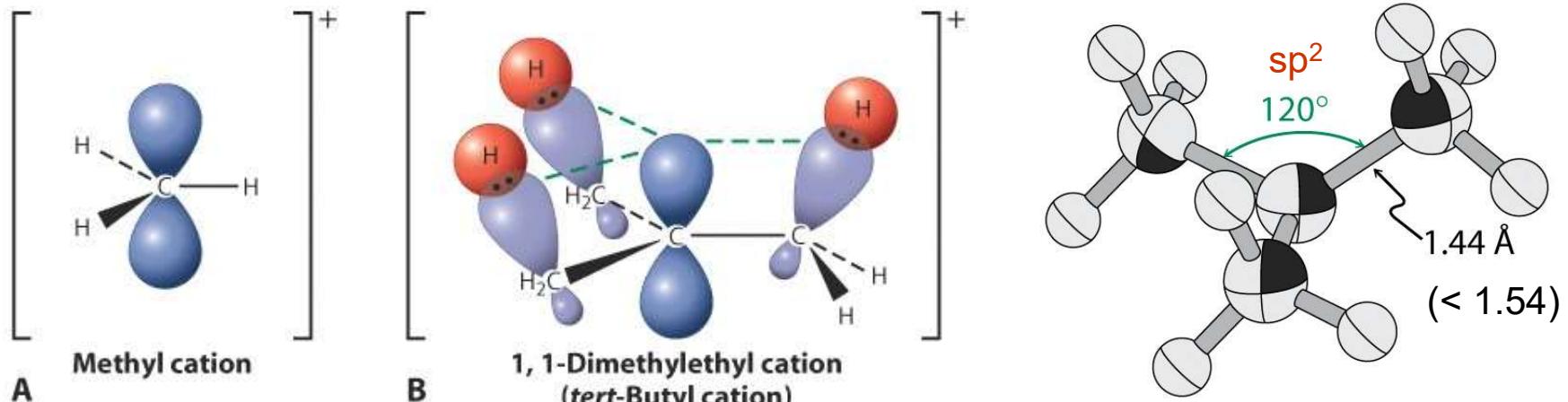
Halogénoalcane secondaire : S_N1 ou S_N2 selon les conditions

Halogénoalcane tertiaire : S_N1 uniquement → stabilisation du carbocation

Stabilité relative des carbocations

Stabilisation des carbocations par hyperconjugaison

Définition : l'hyperconjugaison résulte du recouvrement entre une orbitale p et une orbitale moléculaire liante voisine (liaison C-H ou C-C).



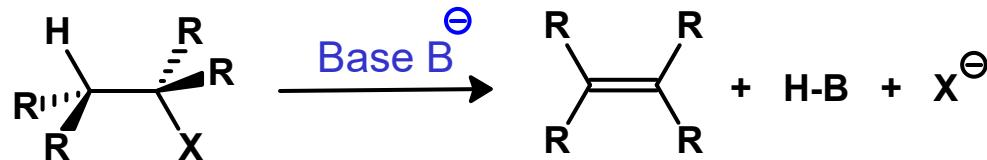
stabilisation par 3 interactions de type hyperconjugaison

Halogénoalcane secondaire

S_N1 si très bon nucléofuge, nucléophile faible et solvant polaire protique

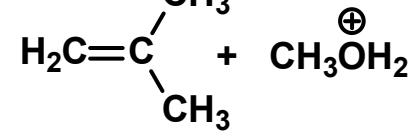
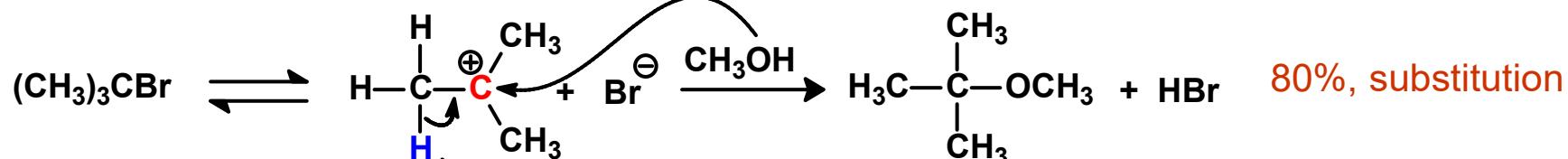
S_N2 si bon nucléophile (concentration élevée), solvant polaire aprotique

SubstratTertiaire : S_N1 très favorableSecondaire : S_N1, dépend des autres critèresPrimaire : pas de S_N1**Nucléofuge**Excellent : S_N1**Nucléophile**Moyen : S_N1**Solvant**Polaire, protique
favorise une S_N1



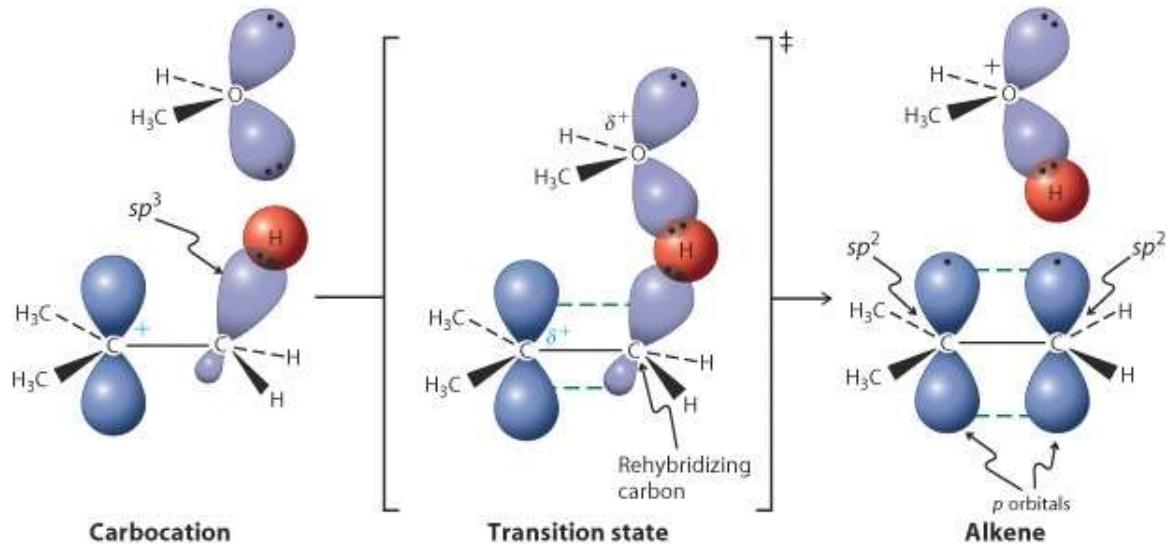
Les éliminations 1,2 peuvent se dérouler selon différents mécanismes

Elimination unimoléculaire E1



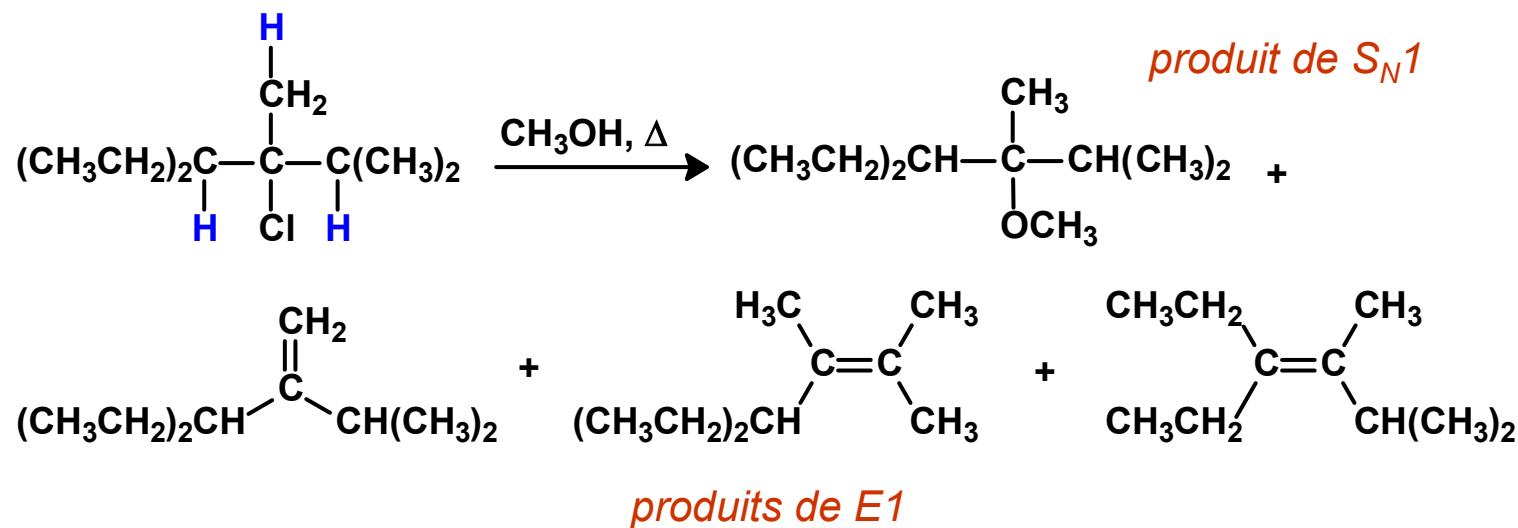
20%, élimination

Lors du transfert de proton,
le carbone repasse de sp^3 à sp^2
et les électrons se redistribuent
dans les 2 orbitales p
double liaison



Obtention de plusieurs produits

Chaque hydrogène situé sur un carbone en α du centre réactif peut participer à la réaction E1 → mélange de produits de réaction



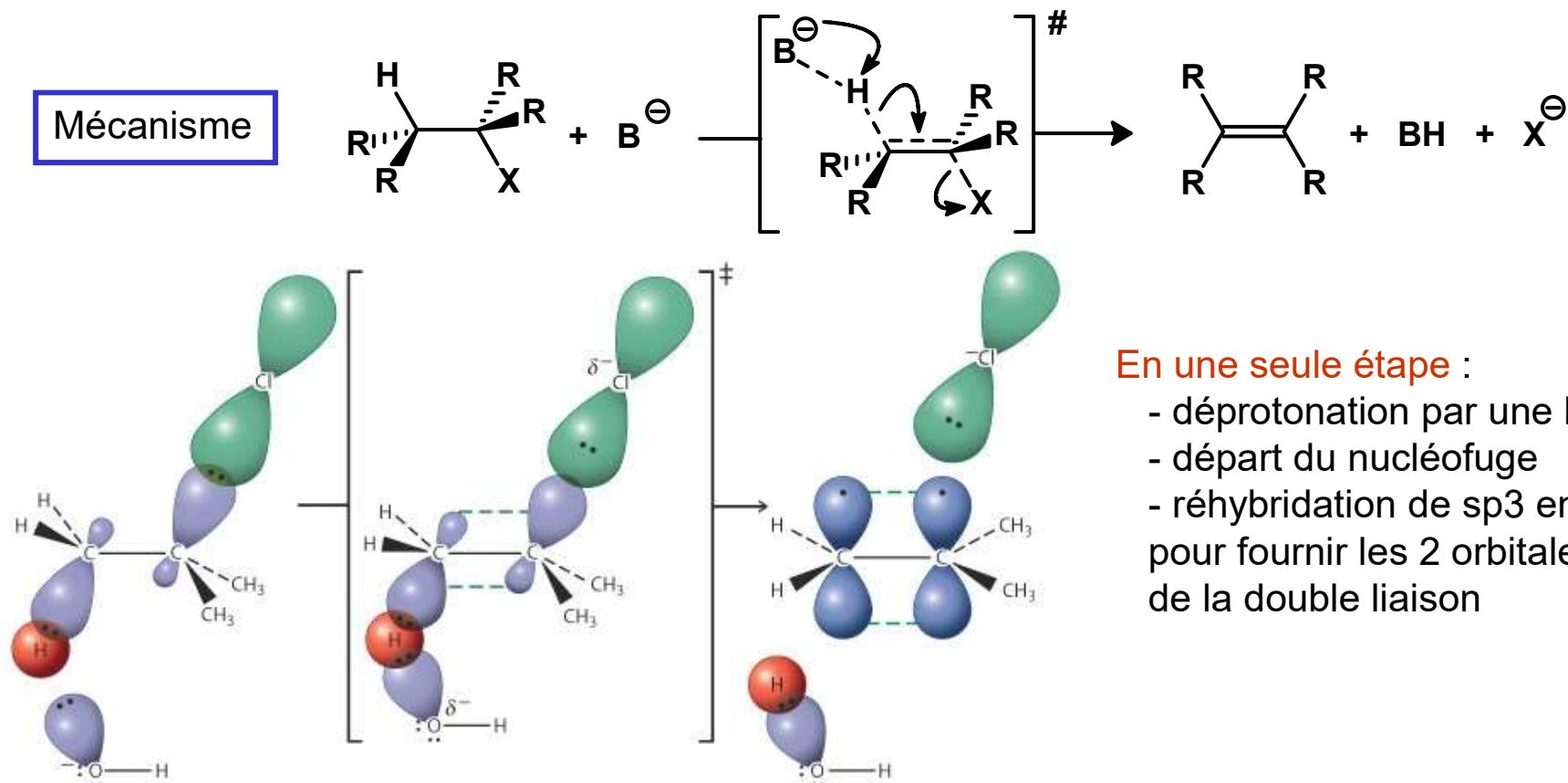
Nature du nucléofuge : peu d'influence sur le rapport S_N1 / E1 car le carbocation intermédiaire est le même.

Nature de la base :

- A faible concentration l'addition de base n'a pas d'influence sur le rapport S_N1 / E1
- A haute concentration d'une base forte, la proportion d'élimination augmente mais la réaction a lieu selon un autre processus : E2

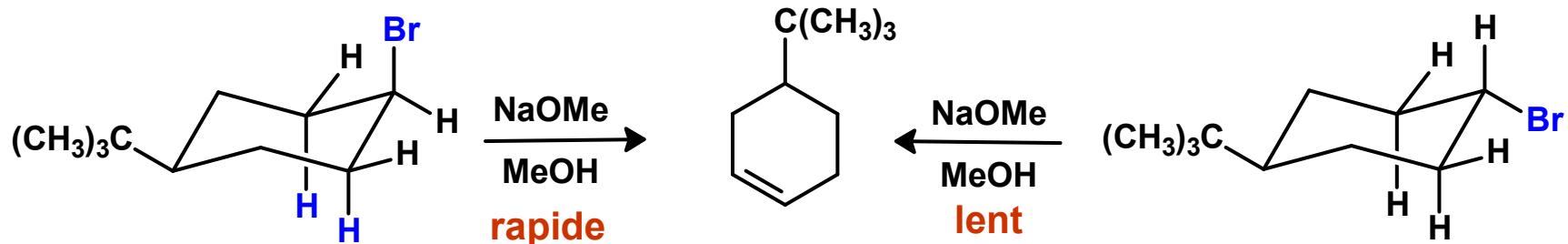
Lorsque les halogénoalcanes sont en présence de nucléophiles qui sont des bases fortes, il y a la possibilité d'observer un autre mécanisme → élimination E2

En présence de bases fortes en concentration élevée, la vitesse de formation de l'alcène devient proportionnelle à la concentration de RX et de base : **cinétique d'ordre 2**

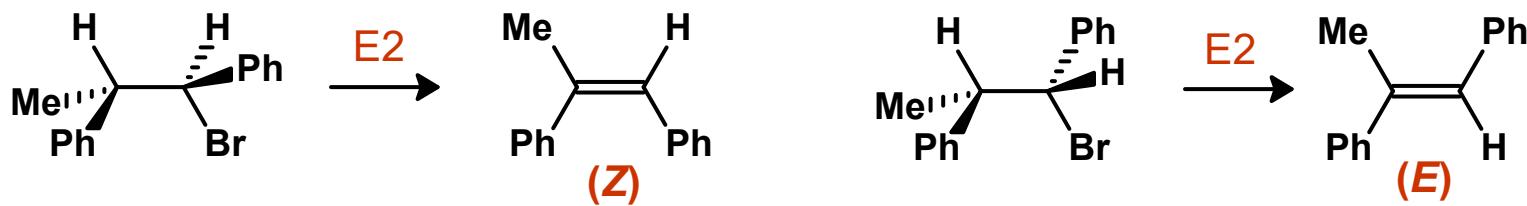


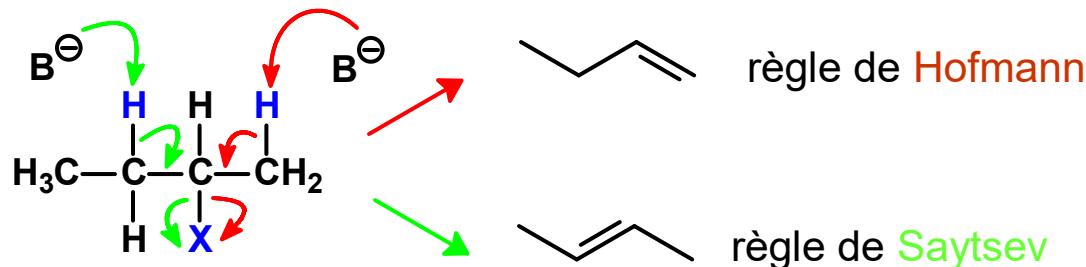
Stéréospécificité

Au moment de l'attaque par la base, les liaisons H-C et C-X qui sont rompues doivent être **coplanaires** et en relation *anti*.



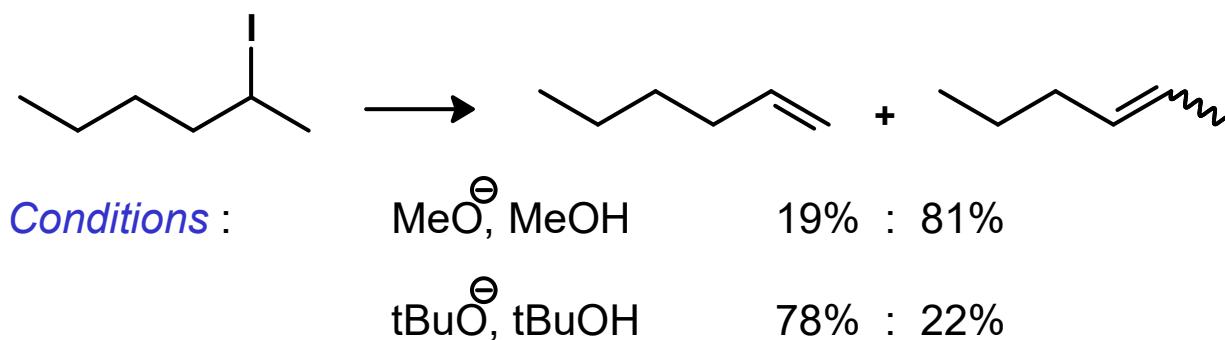
nécessiterait le passage au conformère diaxial ou l'élimination d'un H en relation gauche avec Br → trop couteux en énergie





En général, on observe la formation de l'oléfine la **plus substituée**, mais il faut tenir compte de la nature de la base.

Oléfine la plus substituée : en présence d'une base peu encombrée et d'un bon nucléofuge.
Base encombrée : l'oléfine la moins substituée devient majoritaire



Nature du solvant

Solvant aprotique polaire : accélère les E2 car le contre ion de la base forte sera bien solvaté.
Solvant protique polaire : forme des liaisons hydrogène avec la base et ralentit donc les E2

Nature de la base

- Bases faibles : H_2O , ROH , PR_3 , X^- , RS^- , RCOO^- , N_3^-
 S_{N}^+ plus probable

- Bases fortes : HO^- , RO^- , R_2N^- , H_2N^-
 E^+ plus probable

Encombrement du substrat

- Halogénures d'alkyle primaire : S_{N} plus probable
- Halogénures 1^{ailes} branchés, 2^{ailes}, 3^{ailes} probabilité de E augmente

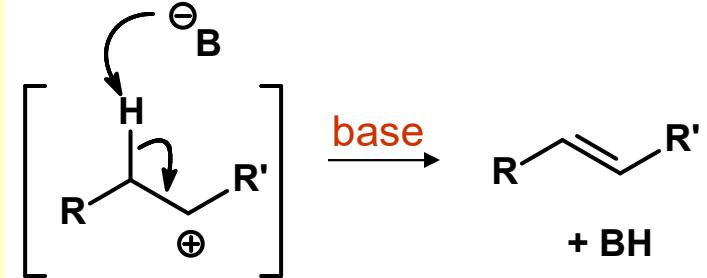
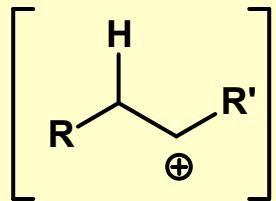
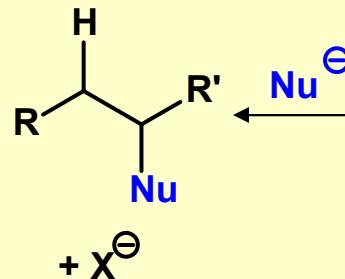
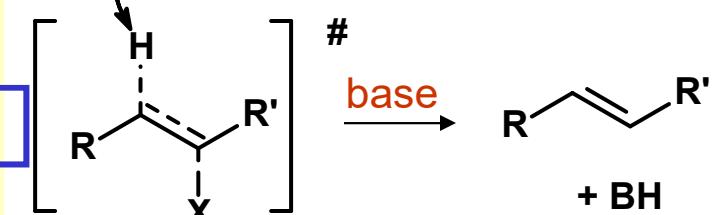
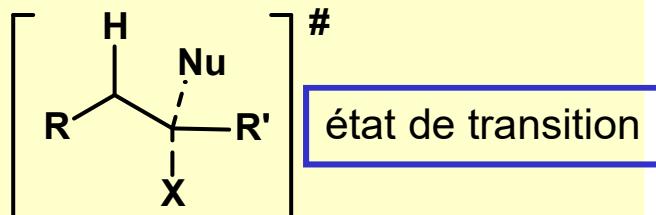
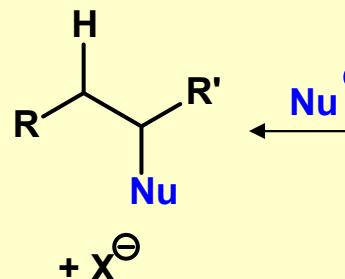
Encombrement du nucléophile (base)

- Nu peu encombré : HO^- , MeO^- , EtO^- , H_2N^-
 S_{N} peut se produire
- Nu encombré : tBuO^- , $(\text{iPr})_2\text{N}^-$
E très favorisée

TABLE 7-4

Likely Mechanisms by Which Haloalkanes React with Nucleophiles (Bases)

Type of haloalkane	Type of nucleophile (base)			
	Poor nucleophile (e.g., H_2O)	Weakly basic, good nucleophile (e.g., I^-)	Strongly basic, unhindered nucleophile (e.g., CH_3O^-)	Strongly basic, hindered nucleophile (e.g., $(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-$)
Methyl	No reaction	$\text{S}_{\text{N}}2$	$\text{S}_{\text{N}}2$	$\text{S}_{\text{N}}2$
Primary				
Unhindered	No reaction	$\text{S}_{\text{N}}2$	$\text{S}_{\text{N}}2$	$\text{E}2$
Branched	No reaction	$\text{S}_{\text{N}}2$	$\text{E}2$	$\text{E}2$
Secondary	Slow $\text{S}_{\text{N}}1$, $\text{E}1$	$\text{S}_{\text{N}}2$	$\text{E}2$	$\text{E}2$
Tertiary	$\text{S}_{\text{N}}1$, $\text{E}1$	$\text{S}_{\text{N}}1$, $\text{E}1$	$\text{E}2$	$\text{E}2$

1^{er} ordre2^{ème} ordre

Substitution

Elimination

Réactivité pour X : F << Cl < Br < I

Mécanisme extrêmes : S_N1, S_N2, E1, E2

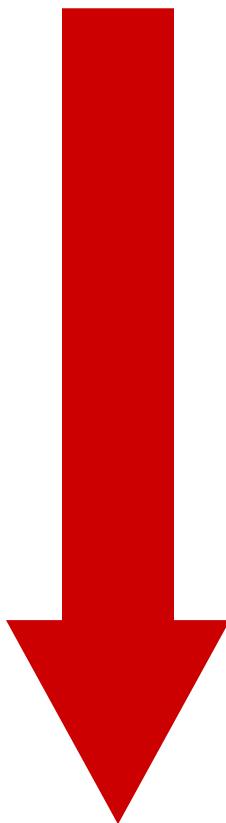
5.2 Chimie des Alcools et Ethers

5.2.1 Importance et structure des alcools

Bibliographie:

- Vollhardt Ch. 8-9

Priorité décroissante



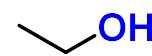
Radicaux
Anions
Cations
Composés zwittérioniques
Acides (COOH, puis C(O)OOH)
Anhydrides
Esters
Halogénures d'acides
Amides
Hydrazides
Imides
Nitriles
Aldéhydes
Cétones
Alcools et phénols
Hydroperoxydes
Amines
Imines
Hydrazines, phosphanes
Ethers
Peroxydes

Groupement	Formule	Préfixe	Suffixe
Acide carboxylique	-COOH	Carboxy-	acide carboxylique ique / oïque
Ester	-COOR	R-oxycarbonyl-	carboxylate / ate de R
Aldéhyde	-CHO	Formyl (1 carbon) Oxo-	-carbaldéhyde (1 carbon) /al
Cétone	-C=O	Oxo-	-one
Alcool	-OH	Hydroxy-	-ol
Amine	-NH ₂	Amino-	-amine

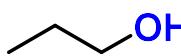
Solvants, carburants,
désinfectants et
drogues



méthanol



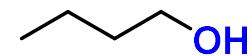
éthanol



propanol

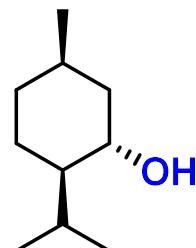


isopropanol

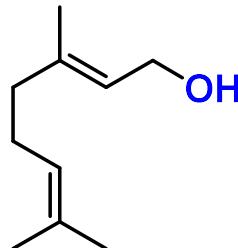


butanol

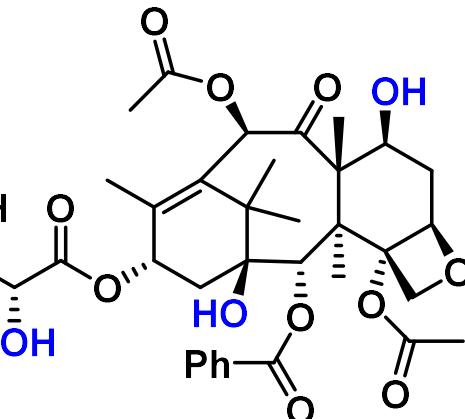
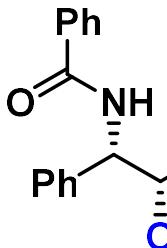
Produits naturels



menthol

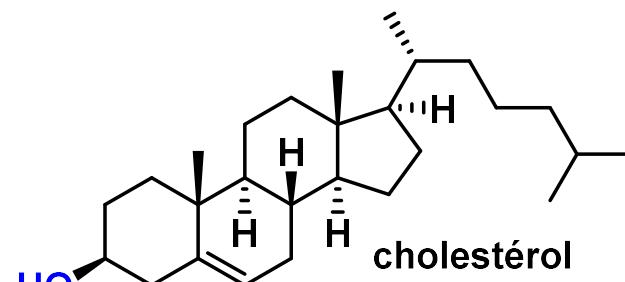


géraniol

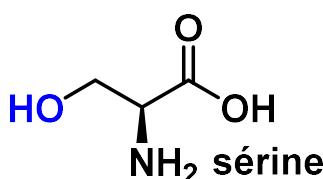


Taxol (anticancéreux)

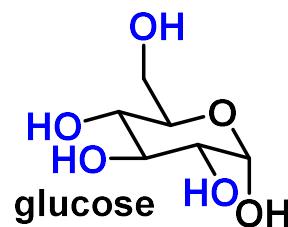
Hormones, acides
aminés, hydrates de
carbone et
médicaments



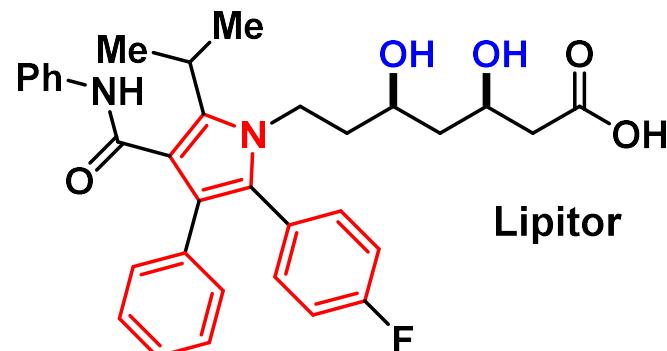
cholestérol



sérine

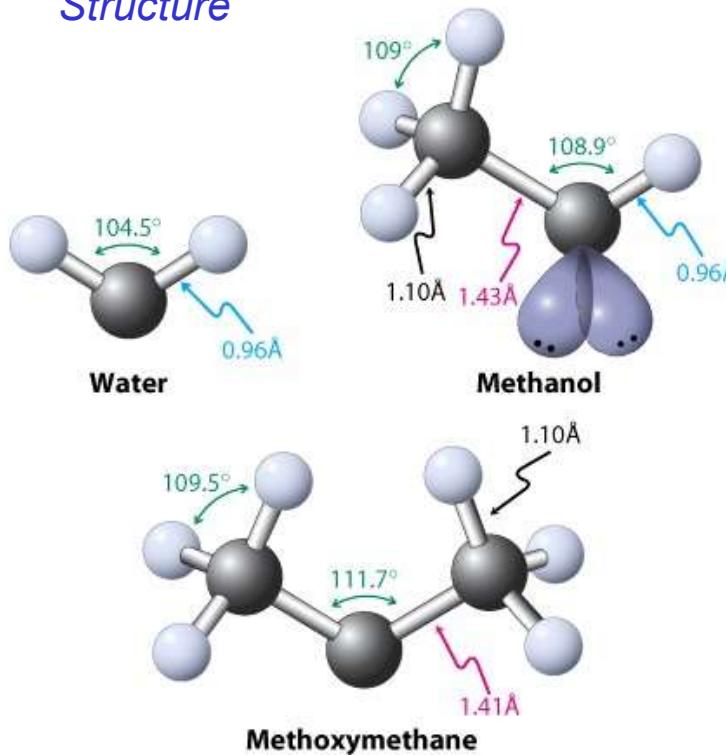


glucose



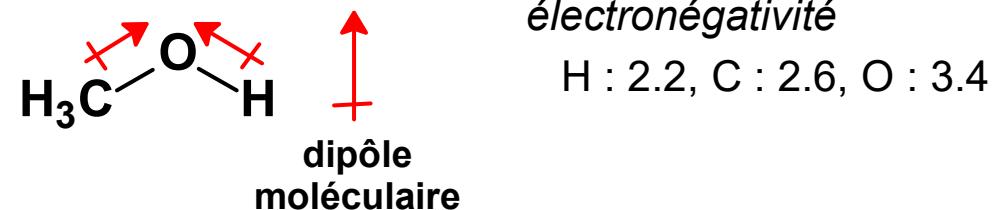
Lipitor

Structure



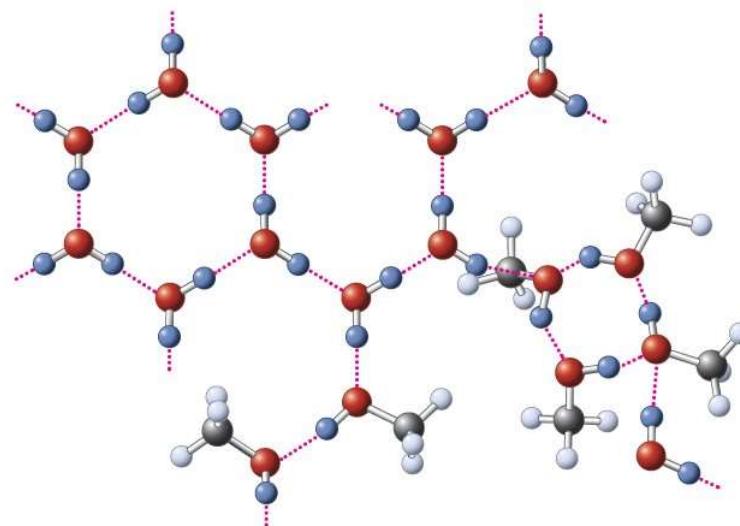
- O : hybridation sp^3
 - angles : quasi tétrahédrique
 - O-H : liaison plus courte que C-H (électronégativité de O)
 - $DH^\circ(O-H) = 104 \text{ kcal/mol}$
 - $DH^\circ(C-H) = 98 \text{ kcal/mol}$

Polarisation de la liaison O-H



Liaisons hydrogène (5-6 kcal / mol)

Large réseau d'interactions : Teb élevée
(H₂O, M = 18, Teb = 100°C)



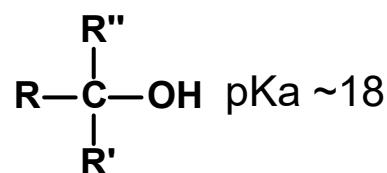
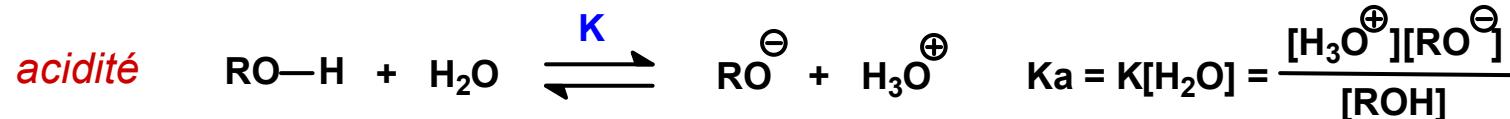
Solubilité dans l'eau

Formation de liaisons hydrogène par l'eau et les alcools → bonne solubilité de nombreux alcools dans l'eau.

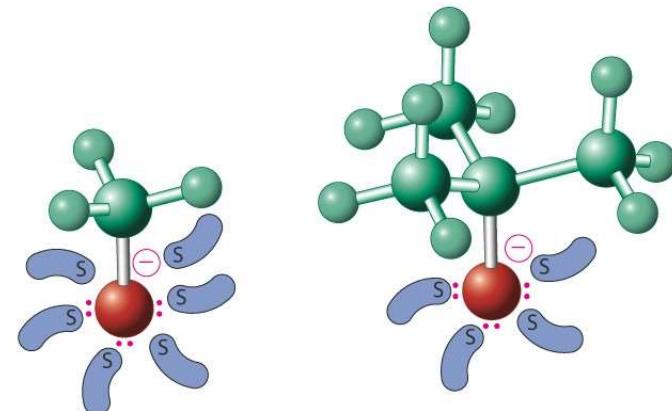
Méthanol	Téb = 65°C	solubilité dans l'eau : infinie
Méthane	Téb = -161.7°C	solubilité dans l'eau : 3.5 mL / 100 mL
Butan-1-ol	Téb = 117.3°C	solubilité dans l'eau : 8.0 g / 100 mL

Alcanes, groupes alkyles : **hydrophobes**
 Groupes OH, COOH, NH₂ : **hydrophiles**

Acidité et basicité des alcools



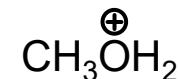
Les liaisons hydrogène et la solvation stabilisent la charge négative.



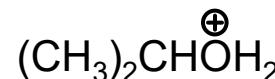
Acidité et basicité des alcools

Basicité

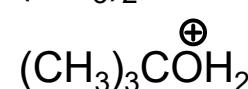
protonation par des acides très forts



pKa = -2.2



pKa = -3.2



pKa = -3.8

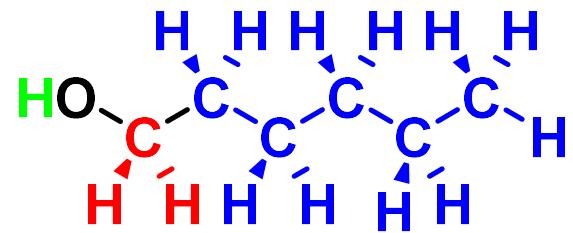
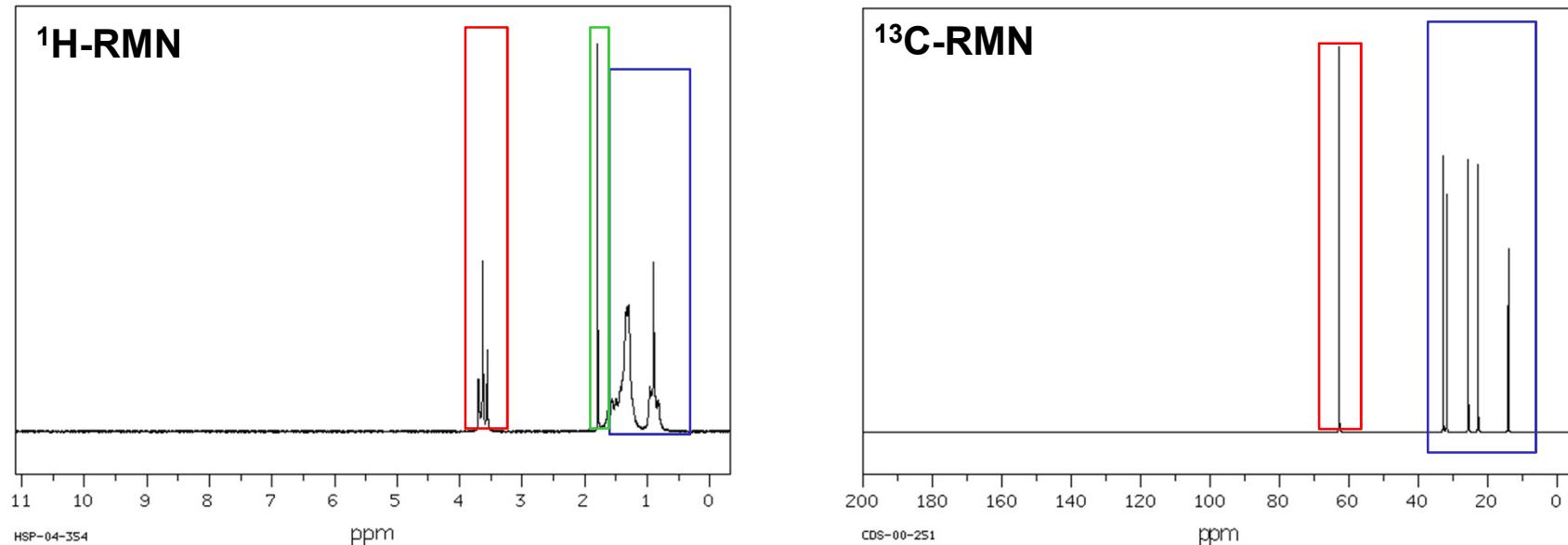


Caractère amphotère des alcools



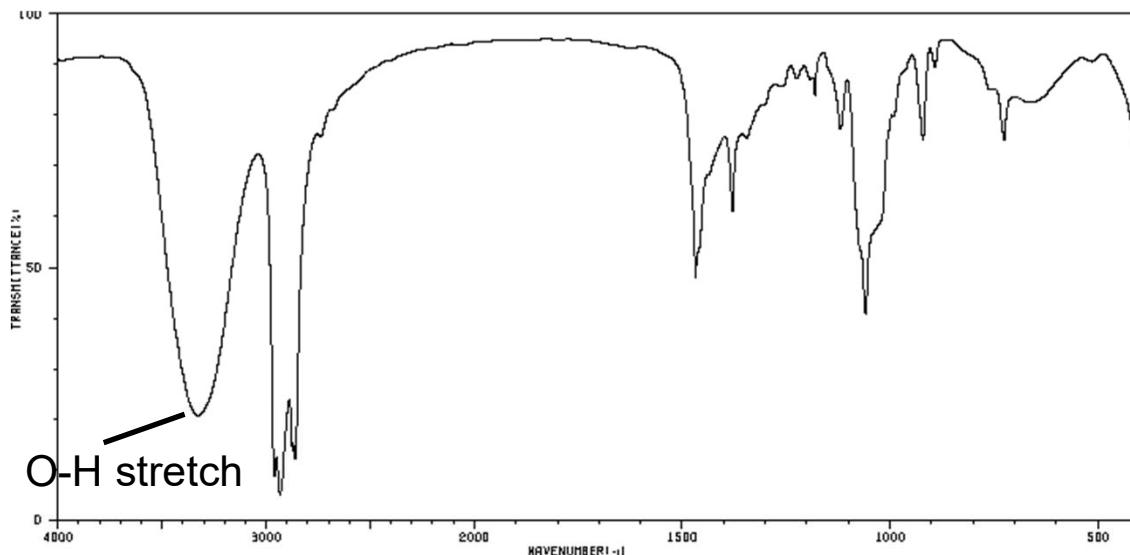
Caractéristique de la réactivité chimique des alcools

Spectres des alcools

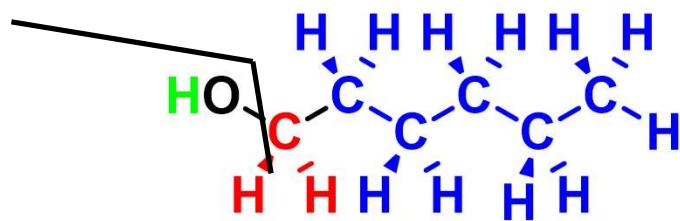


Les oxygènes ont un effet de déblindage sur les protons et les carbones (entre 3 et 4 ppm pour les protons et 50 et 80 ppm pour le carbones. A cause de potentiel pont d'hydrogène et d'échange, le proton de l'alcool a un shift et une intensité très variable.

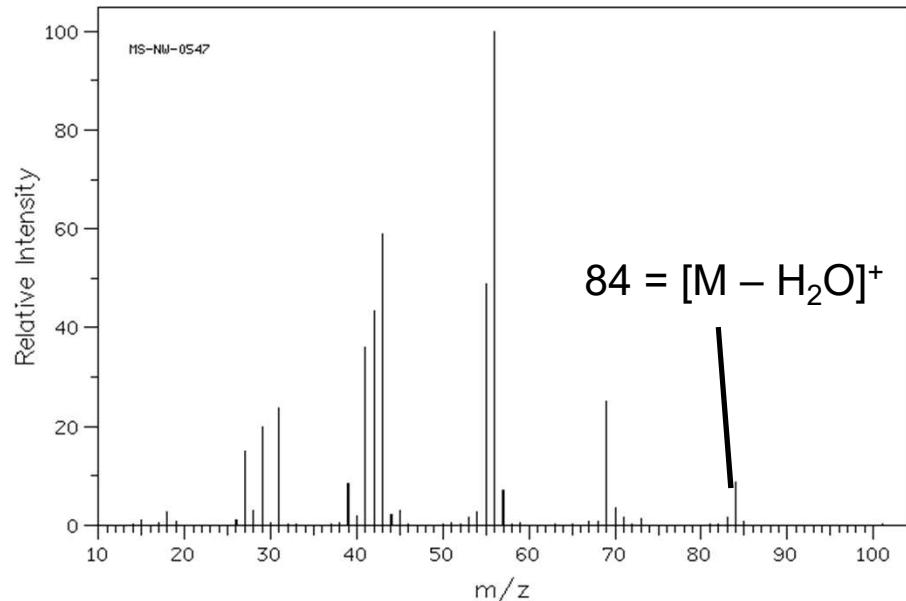
Spectres des alcools



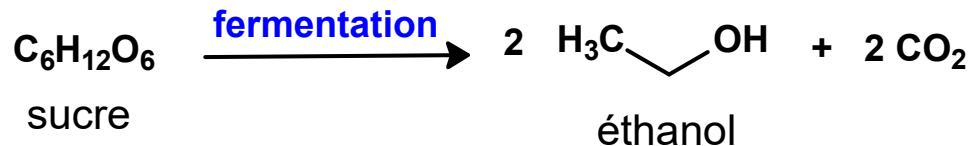
Les vibrations du groupe O-H sont très caractéristiques (vers 3200-3500 cm^{-1})



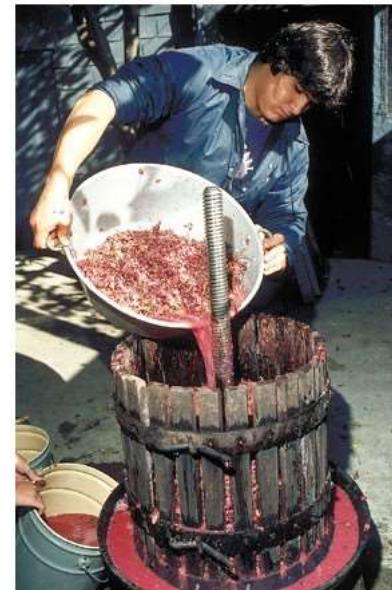
La perte d'eau est souvent observée dans le spectre de masse des alcools



5.2.2 Origine et synthèse des alcools



L'éthanol est contenu dans les boissons alcoolisées. Le bioéthanol est un carburant intéressant, mais sa préparation devrait éviter l'utilisation d'aliments.



La production de méthanol est possible à grande échelle à partir de l'oxydation du méthane, mais utilise des ressources fossiles.



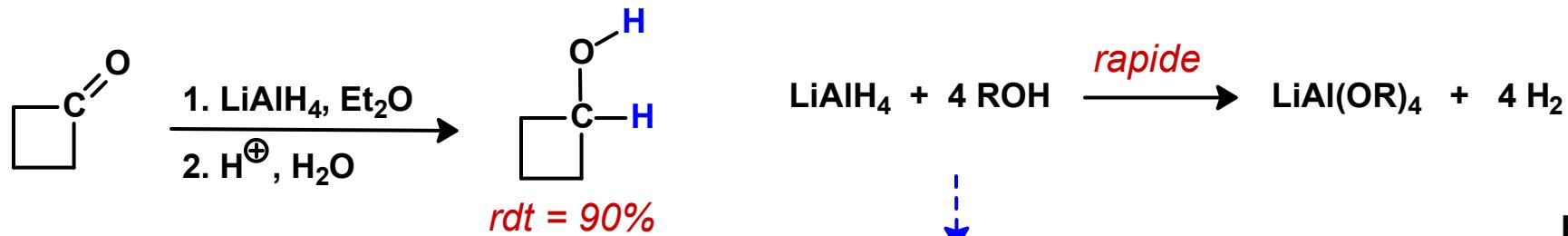
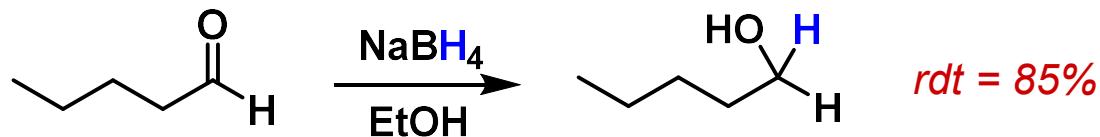
Les méthodes de réduction du dioxyde de carbone sont très prometteuses, mais pour le moment moins économiques, car la concentration du dioxyde de carbone à partir de l'air coûte beaucoup d'énergie, et l'hydrogène est lui aussi cher à produire. C'est pourquoi les groupes de recherches à l'EPFL et ailleurs se concentrent sur les problèmes de captage et réduction du CO₂ (Groupes Berend Smit, Raffaella Buonsanti) ou du «water splitting» (Groupes Xile Hu, Kevin Sivula,...)

Réduction des composés carbonylés

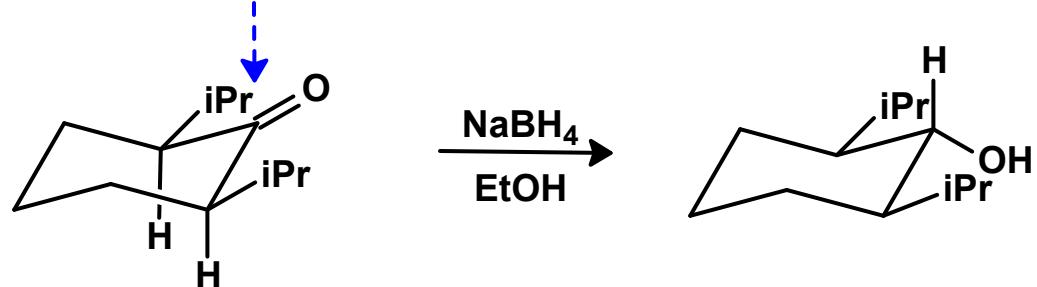
oxydation = perte d'électrons, l'état d'oxydation augmente, réduction = gain d'électrons, l'état d'oxydation diminue. Pour les composés organiques, souvent l'oxydation correspond à l'addition d'atomes électronégatifs (O, X) ou à la perte d'hydrogène et la réduction à la perte d'atomes électronégatifs ou à l'addition d'hydrogène.



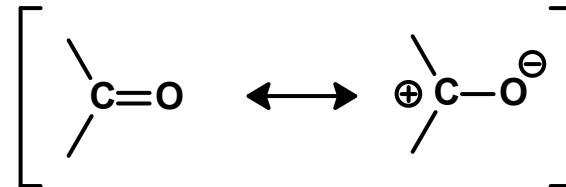
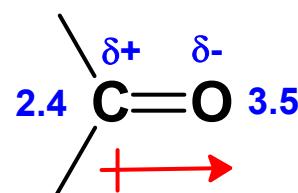
Exemples



Stéréosélectivité

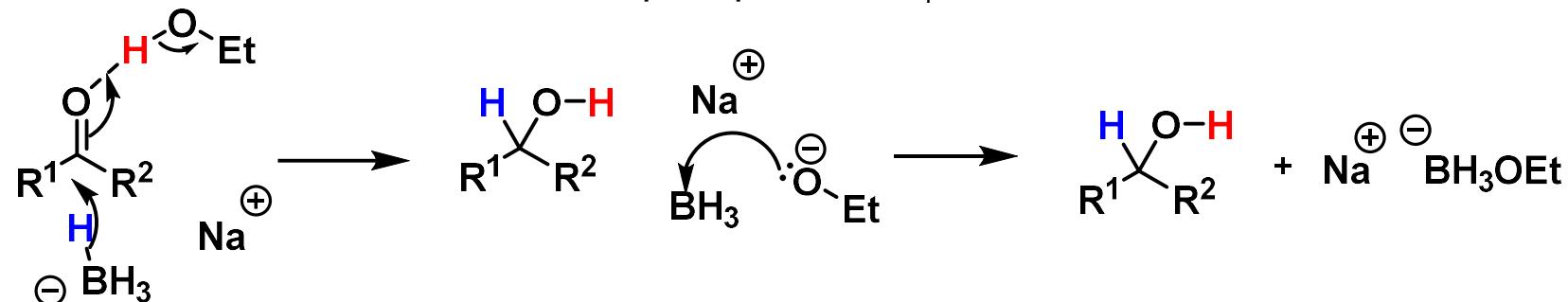


Mécanisme



caractère polaire
de la fonction
carbonyle

Cas 1: faible acide de Lewis dans solvant protique: NaBH_4 , EtOH



Cas 2: acide de Lewis plus fort dans solvant aprotique: LiAlH_4 , THF, suivi d'un work-up acide (souvent pas indiqué dans les conditions de réactions)

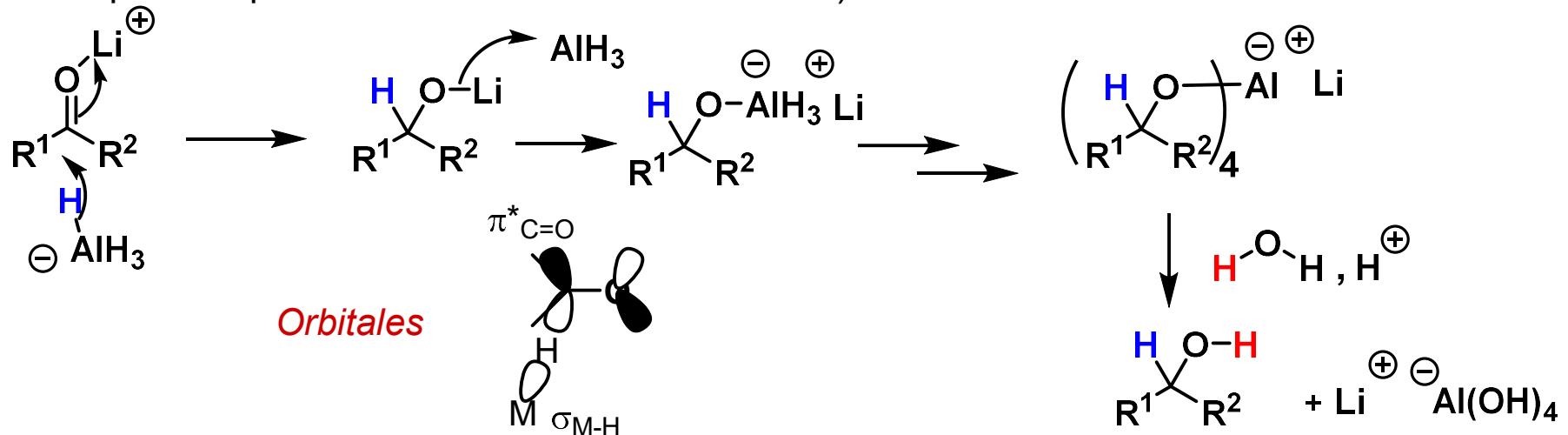
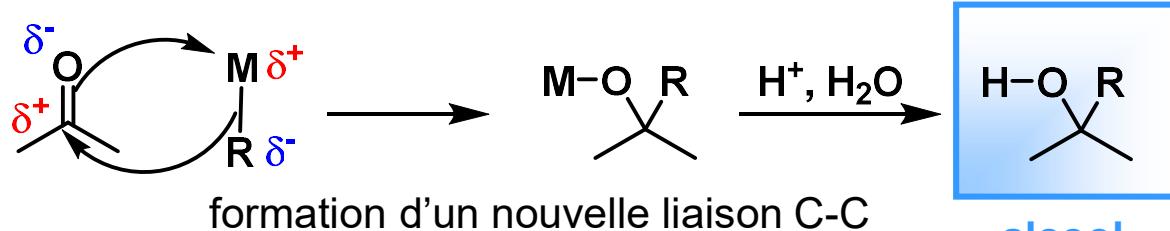
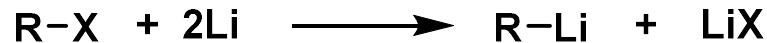


Schéma général

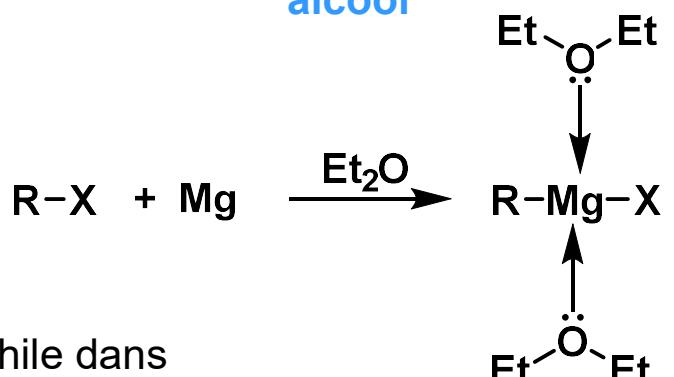


Formation de composés organométalliques

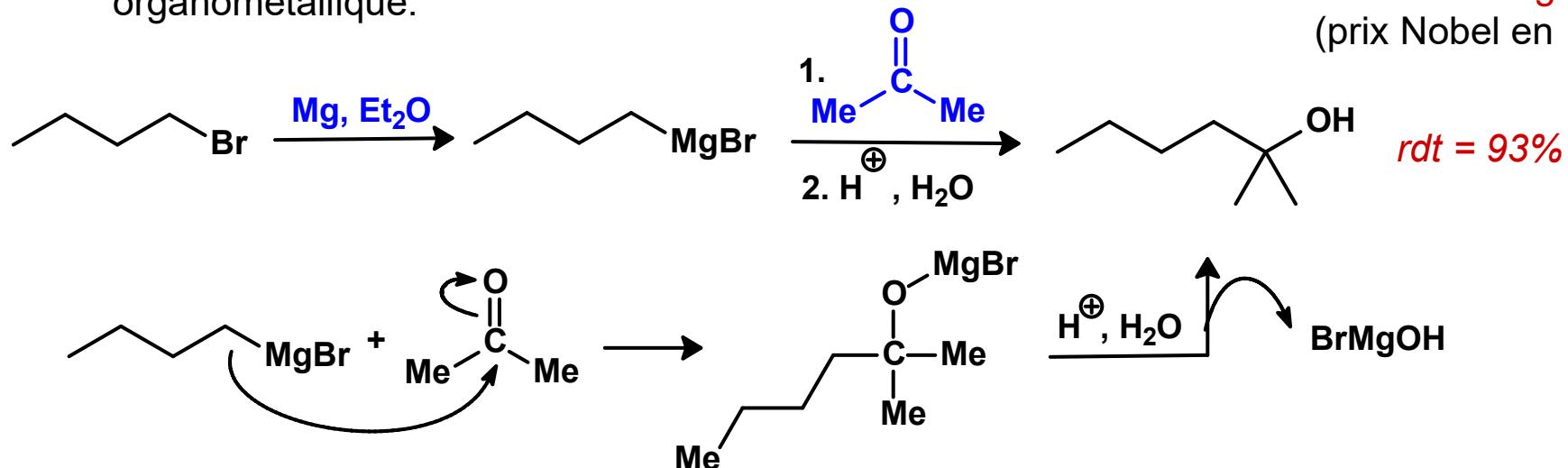


La liaison C-metal est fortement polarisée, avec le métal fortement électropositif

➡ **inversion de polarisation** : le carbone qui était électrophile dans l'halogénoalcane devient une centre nucléophile dans l'espèce organométallique.



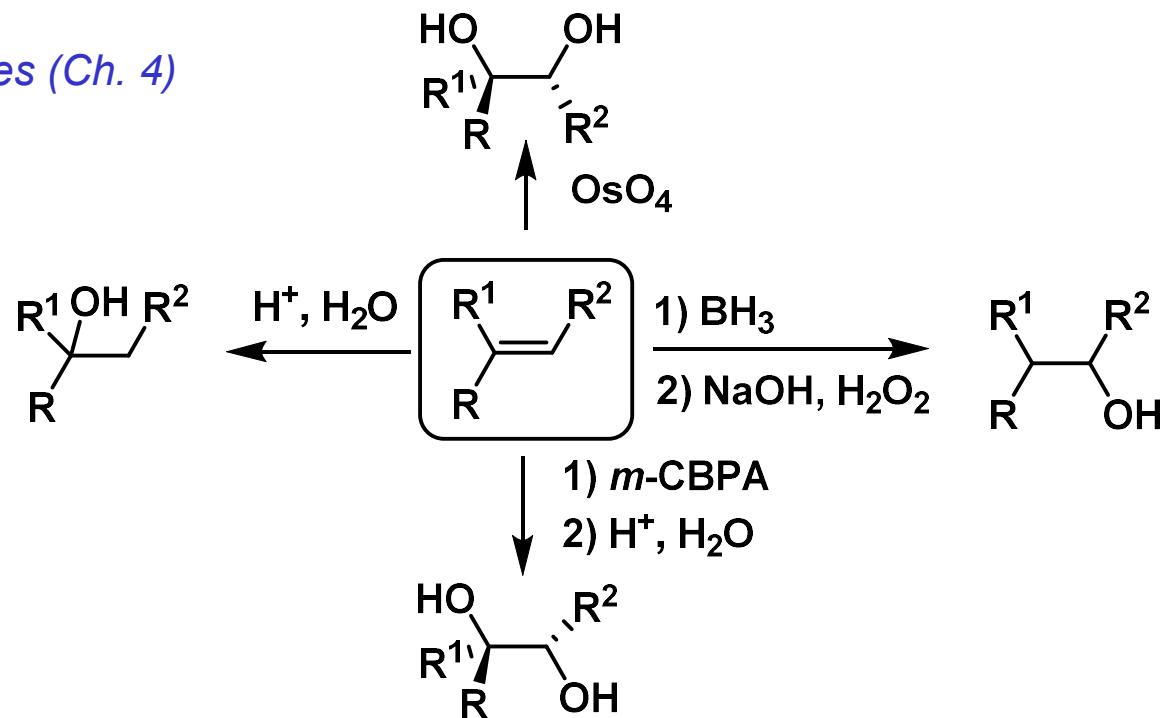
(prix Nobel en 1912)



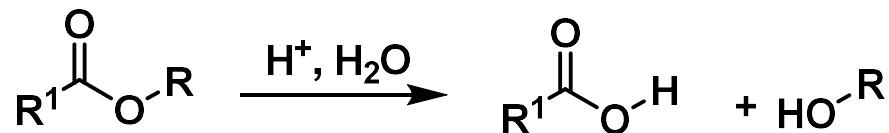
Substitution des halogénoalkanes (Ch. 5.1)



A partir des alcènes (Ch. 4)

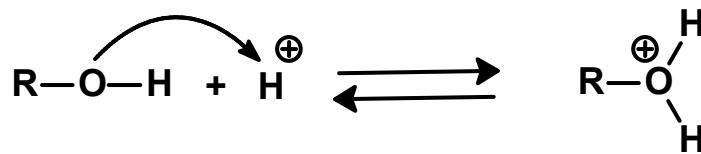


Hydrolyse des esters (Cour du Prof. Jieping Zhu de 2^{ème} année)

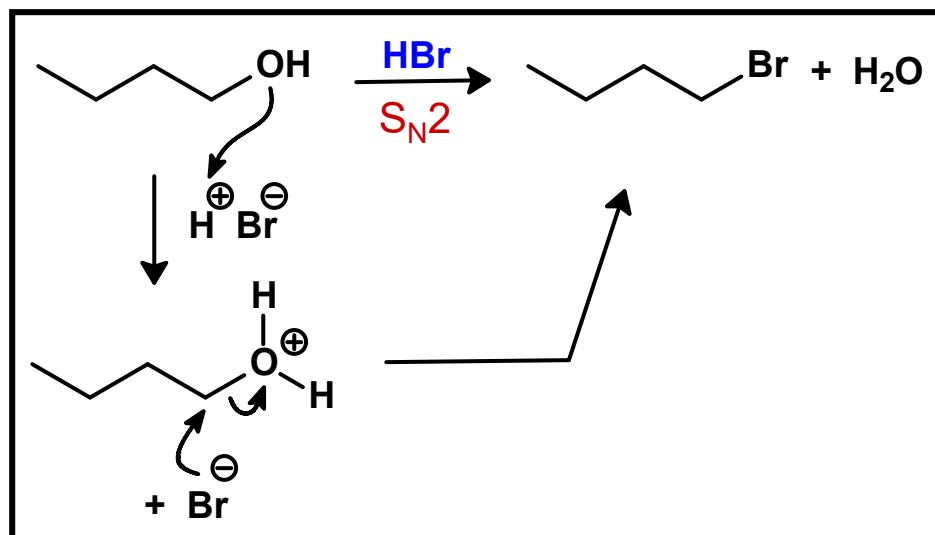


5.2.3 Substitutions et éliminations avec les alcools

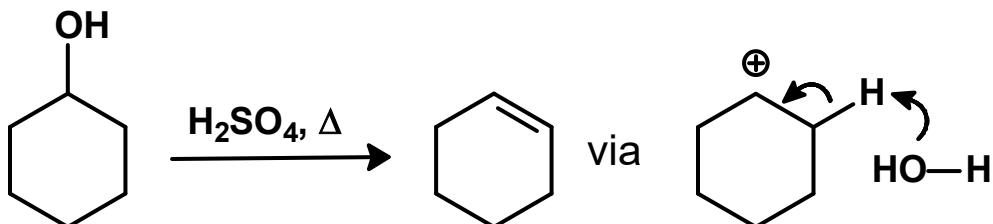
Le groupe $-OH$ doit être converti en un bon nucléofuge



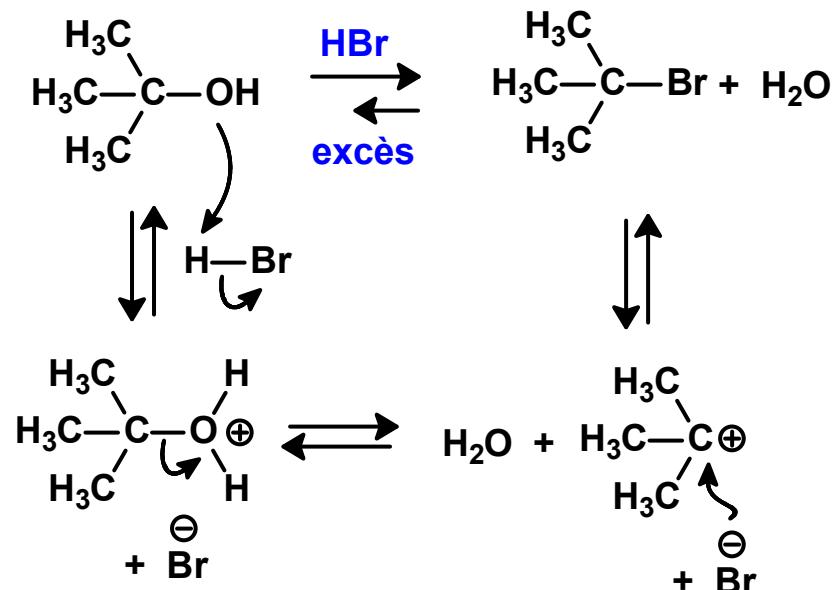
Ions alkyloxonium d'alcools primaires : S_N2
Ions alkyloxonium d'alcools secondaires et tertiaires : S_N1 et $E1$



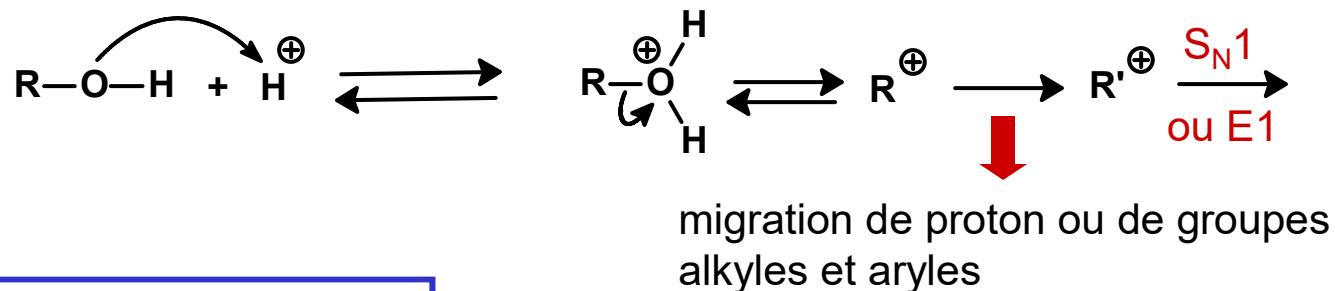
$E1$: mauvais Nu, T élevée



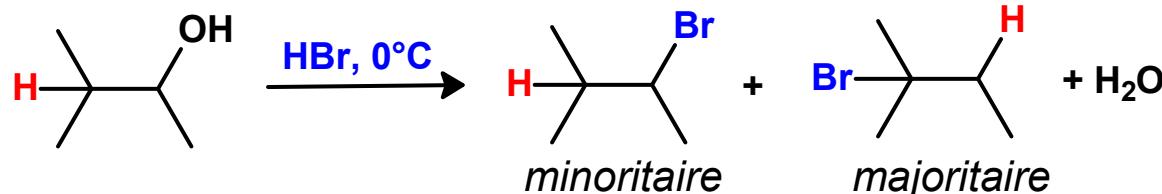
S_N1 : en présence de bons Nu



Carbocations formés à basse T : on évite le processus d'élimination

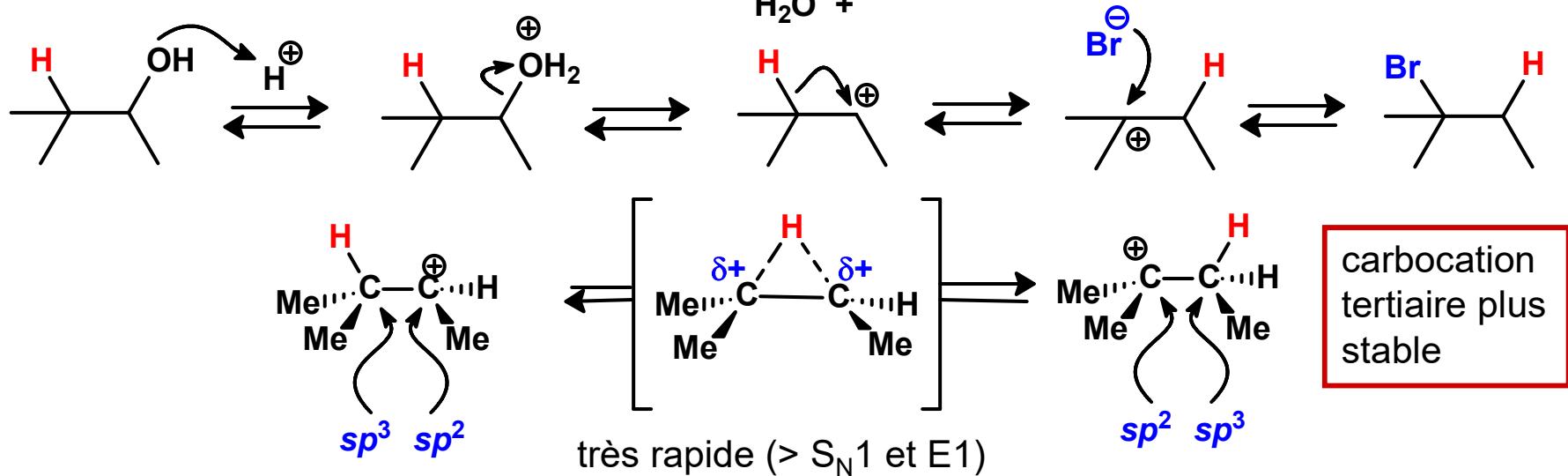


Transfert de proton – réaction $\text{S}_{\text{N}}1$



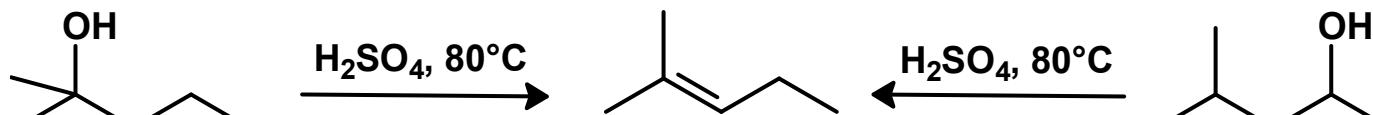
L'atome de H est transféré avec 2 électrons sur l'atome de C adjacent.

Mécanisme

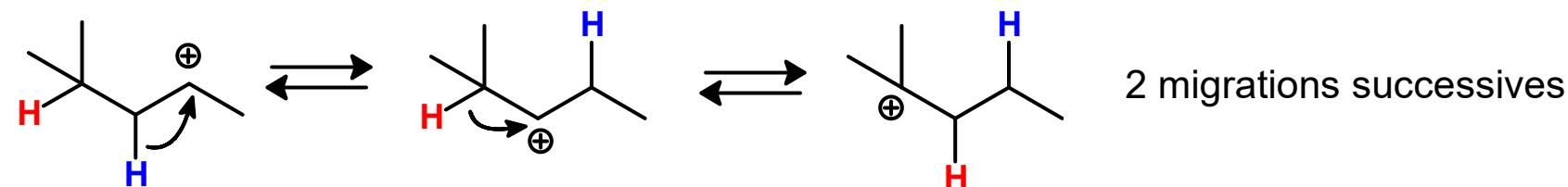


Migration de H suivie d'une élimination

température élevée

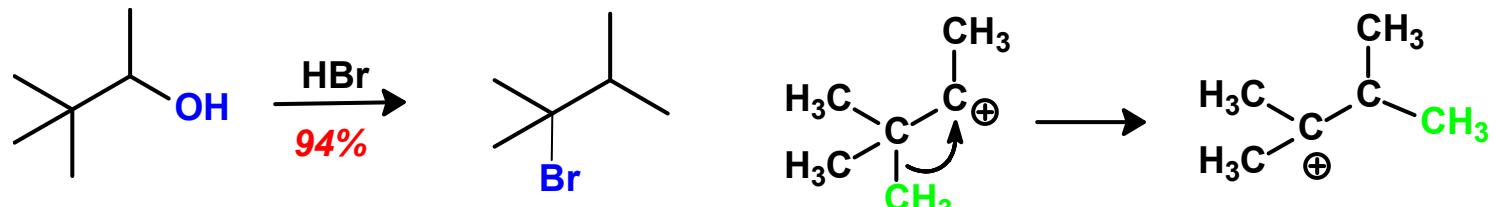


avec réarrangement



Migration de groupes alkyles

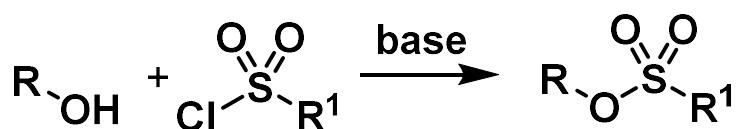
Lorsqu'il n'y a pas d'hydrogène en α du carbocation



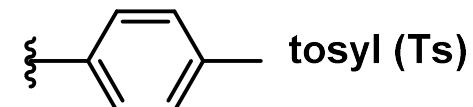
Lorsque la molécule peut donner lieu à des migrations de groupes alkyles et d'hydrogène, le processus conduisant au carbocation le plus stable est observé.

Comme l'activation des alcools par des acides demandent des acides forts et conduit à un contrôle difficile des substitutions et éliminations, d'autres méthodes d'activation plus douces ont été employées

1) Préparation de sulfonates



$\text{R}^1 = \text{Me}$ mésyl (Ms)

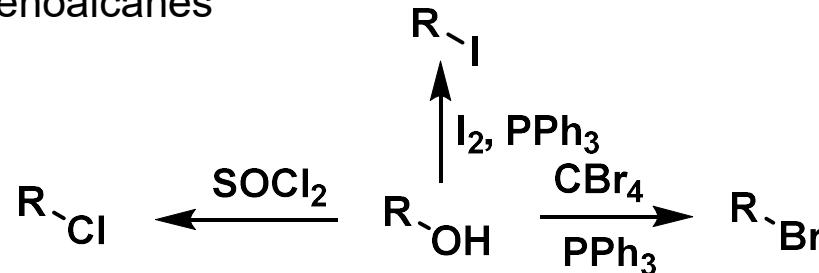


bons groupes partants: mésylate et tosylate (^-OMs , ^-OTs)

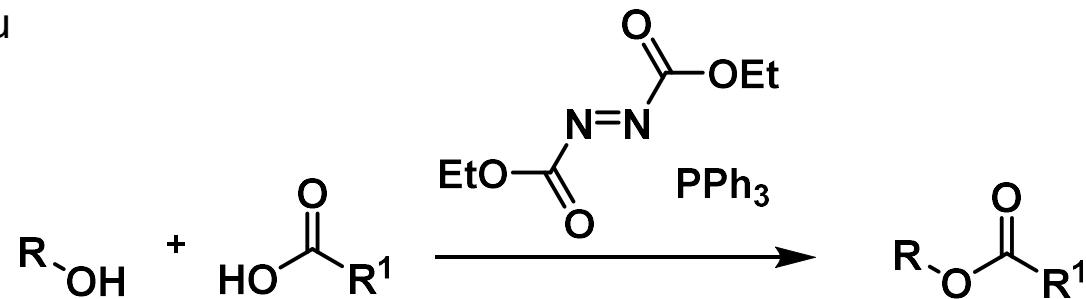
$\text{R}^1 = \text{CF}_3$ triflyl (Tf)

excellent groupe partant: triflate (^-OTf)

2) Préparation d'halogénoalcanes

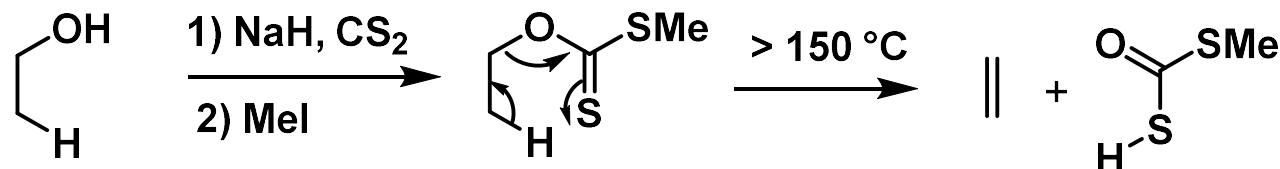


3) Réaction de Mitsunobu

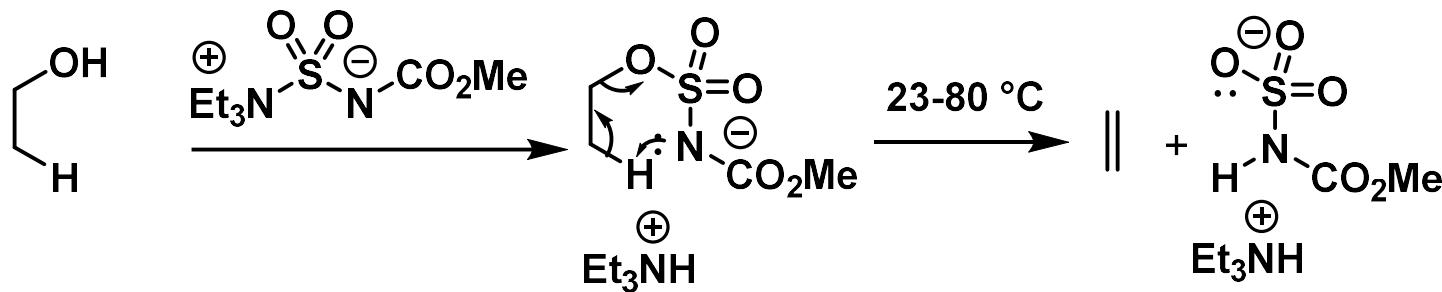


4) Eliminations par état de transition cyclique

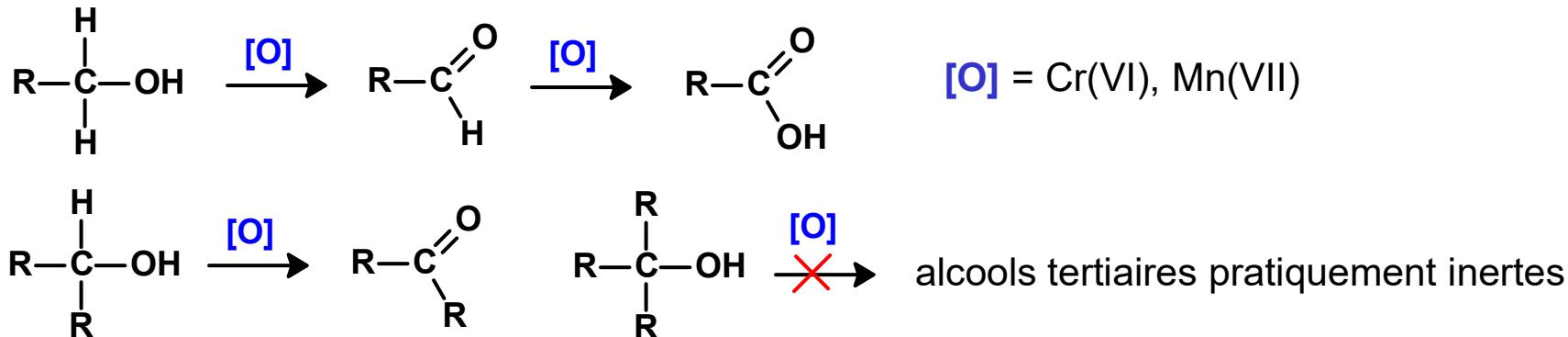
Réaction de Chugaev



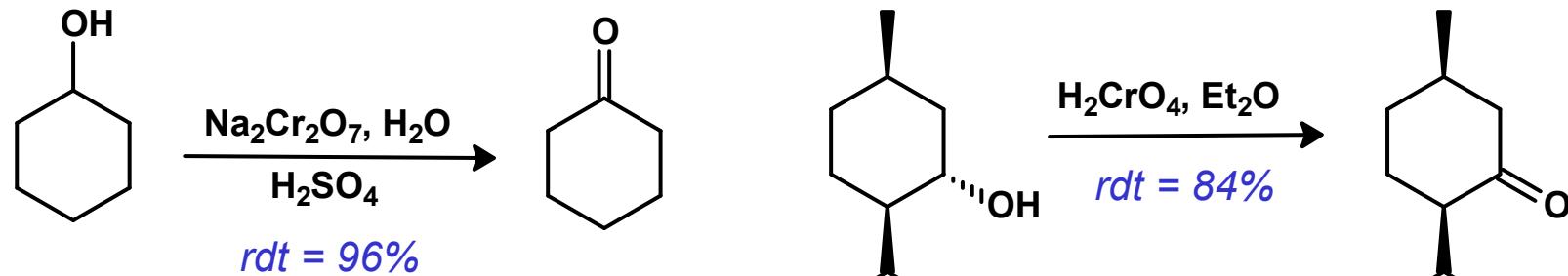
Elimination avec le réactif de Burgess



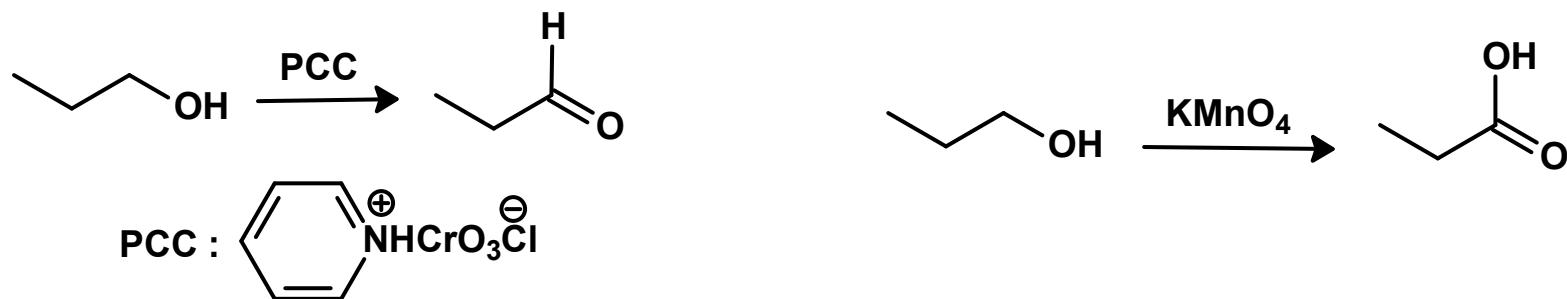
5.2.4 Oxydation des alcools



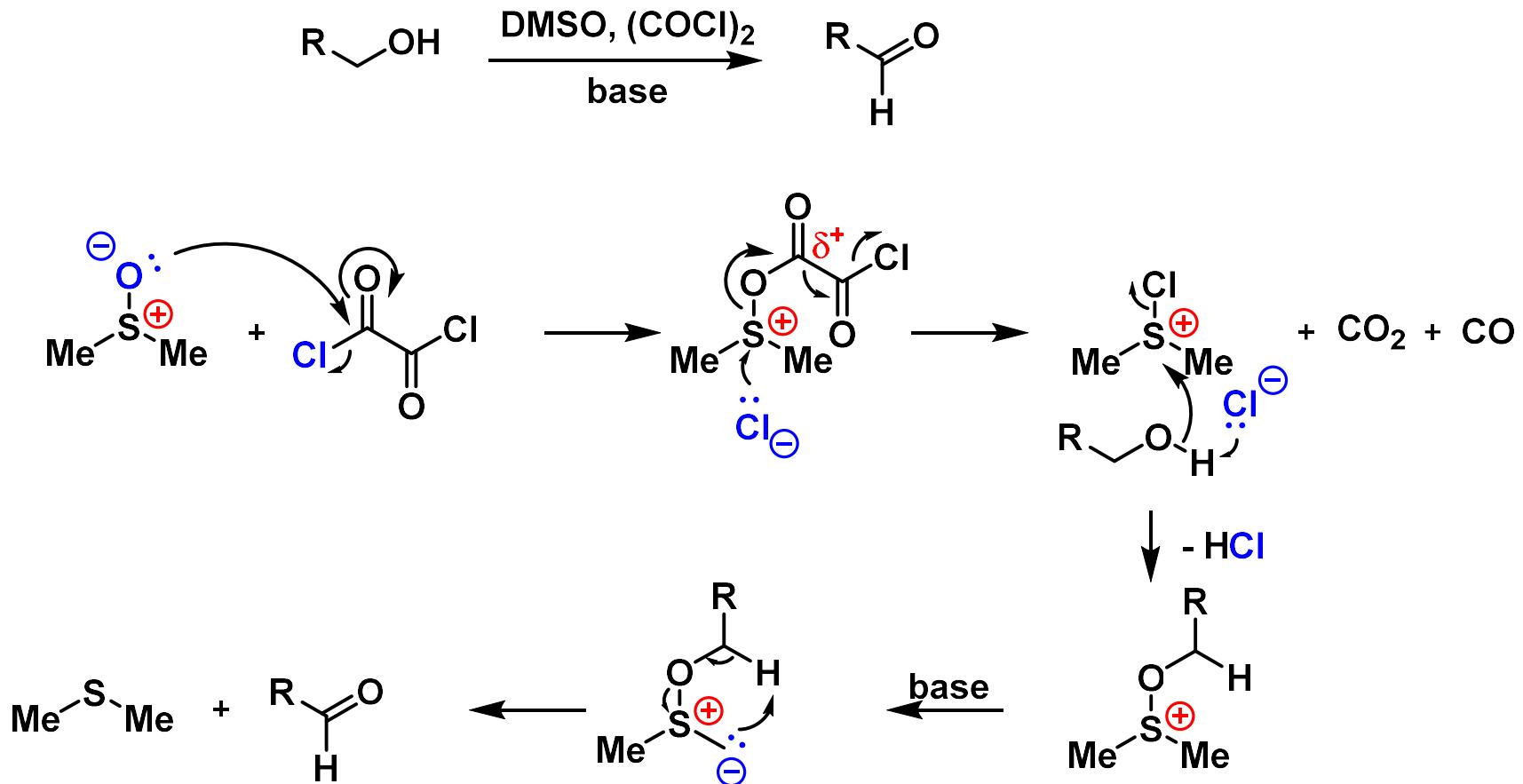
Exemples



Pour s'arrêter à l'aldéhyde : absence d'eau

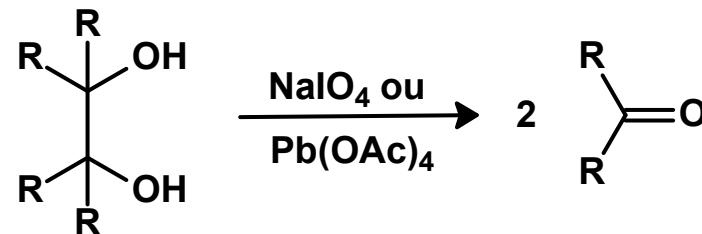


Variation ne nécessitant pas l'utilisation de métaux toxiques: Moffat-Swern

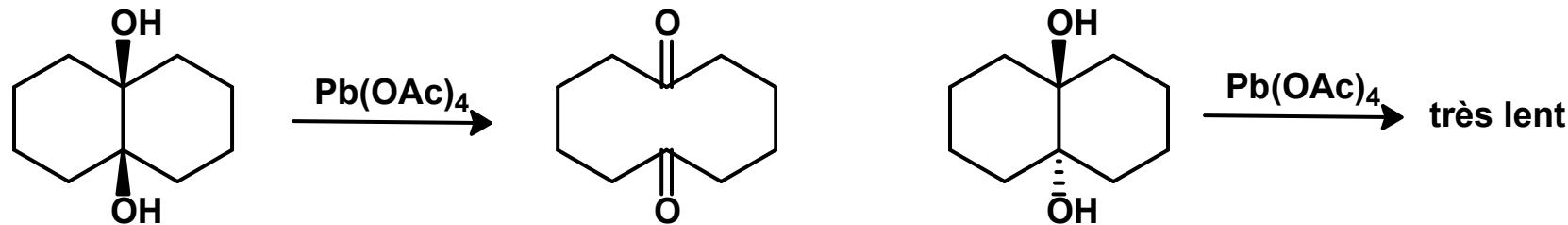
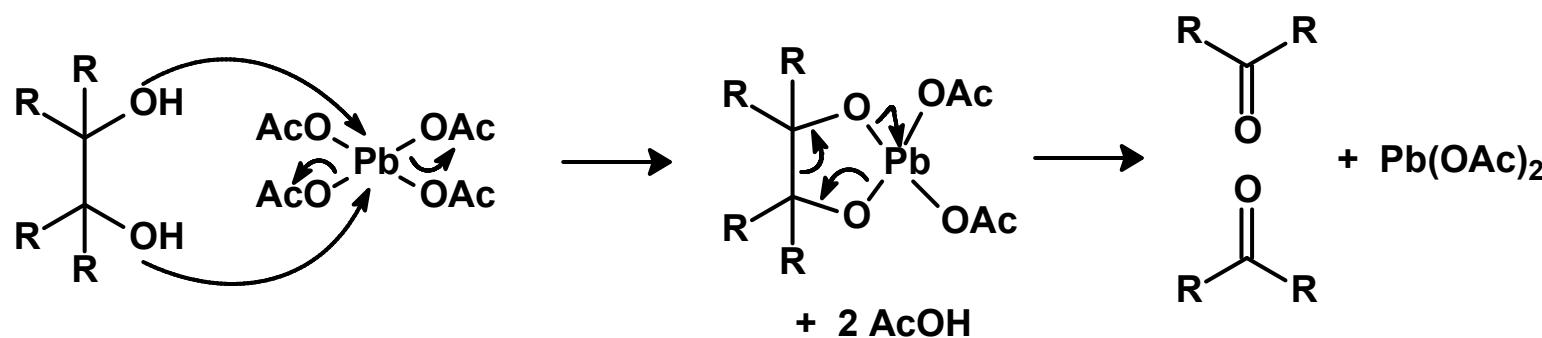


Il existe des centaines de méthodes d'oxydation d'alcools!

Schéma général

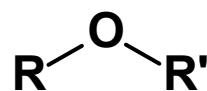


Mécanisme

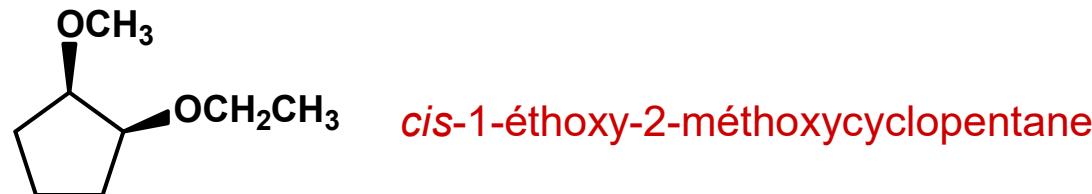


5.2.5 Chimie des éthers

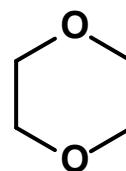
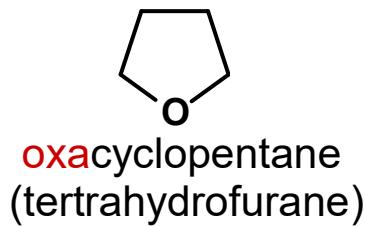
Formule générale



Nomenclature : sont considérés comme des alcanes portant un substituant alkoxy. Parfois on énonce les noms des 2 groupes R et R' suivis du suffixe éther.

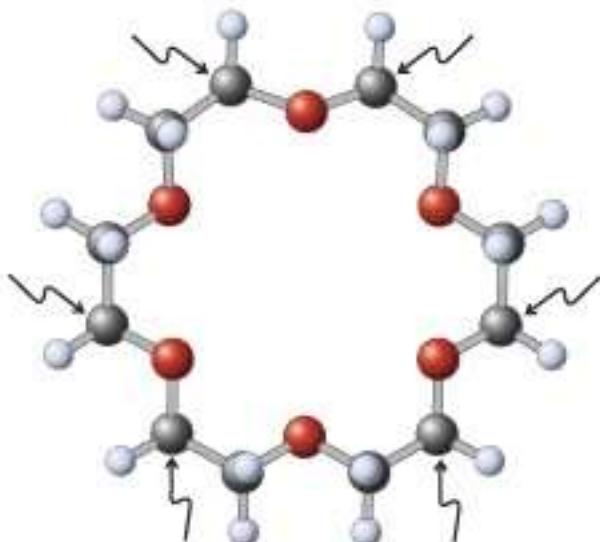
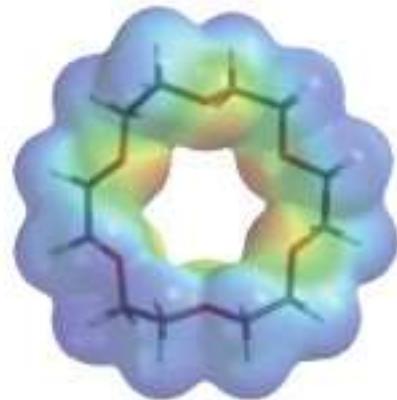


éthers cycliques : le préfixe oxa indique le remplacement d'un atome de carbone du cycle par un atome d'oxygène.



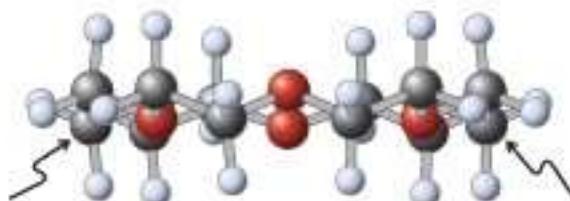
Les éthers ne peuvent pas faire de liaisons hydrogène : points d'ébullition beaucoup plus bas que ceux des alcools correspondants (EtOH, Téb = 78.5°C; MeOMe, Téb = -23.0°C)

Les polyéthers cycliques qui comprennent des motifs de type 1,2-dioxyéthane sont appelés éthers couronnes → conformation de type couronne à l'état cristallin et probablement à l'état liquide.



In this perspective, six of the H atoms are hidden by the attached carbons (marked by arrows).

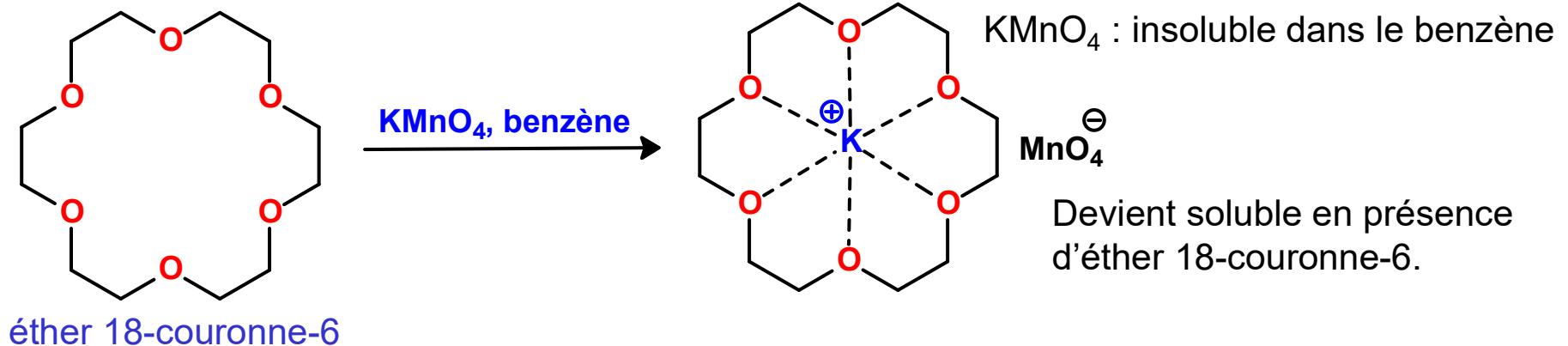
La partie interne de la couronne est riche en électrons en raison des paires d'électrons sur les atomes d'oxygène.



In this perspective, two of the O atoms are masked by the attached carbons (marked by arrows).

→ Les paires d'électrons libres sur les oxygènes peuvent coordiner des métaux électrodéficients et des cations métalliques

- Solvatation de cations métalliques. Peut permettre la dissolution de sels dans des solvants organiques.



- Possibilité de moduler la taille de la cavité de l'éther cyclique pour permettre la solvatation sélective de certains cations uniquement, ceux dont le rayon ionique correspond à la taille de la cavité

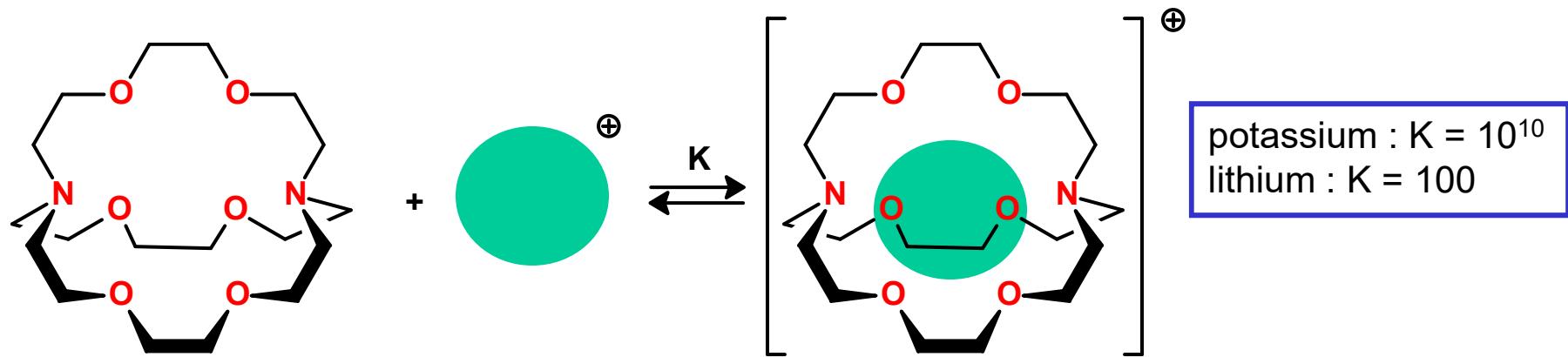
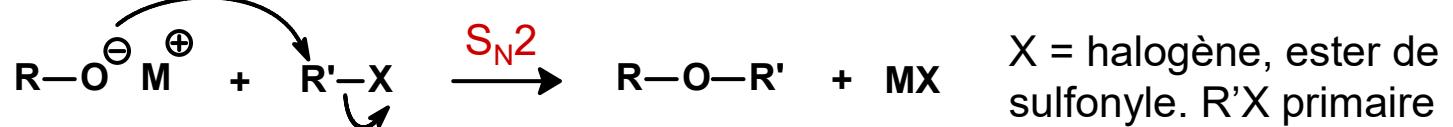
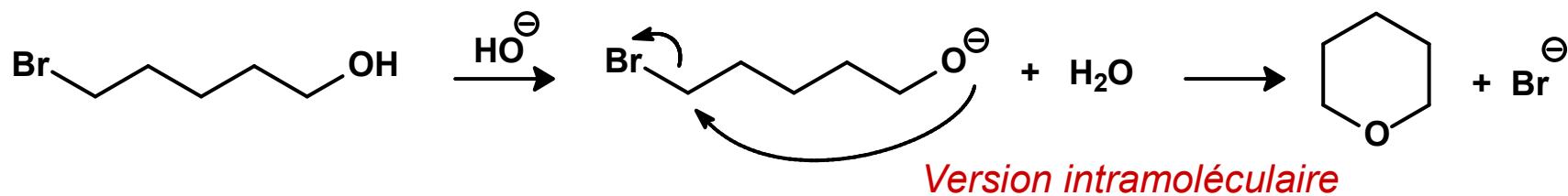
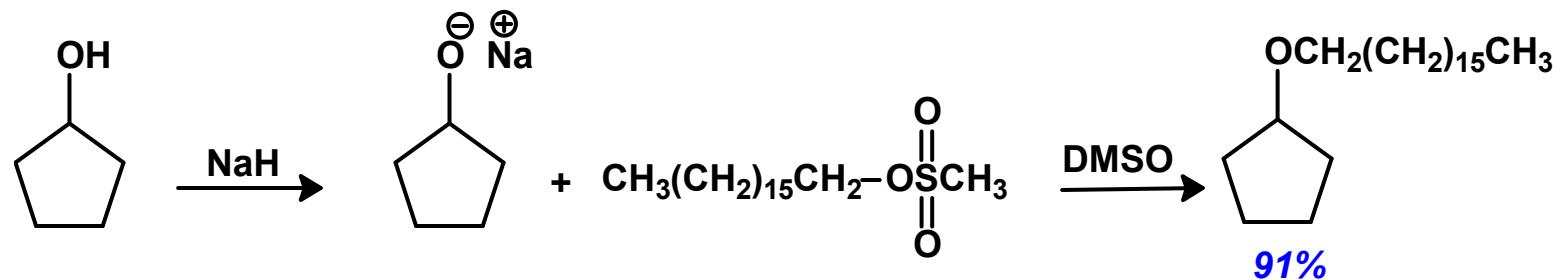
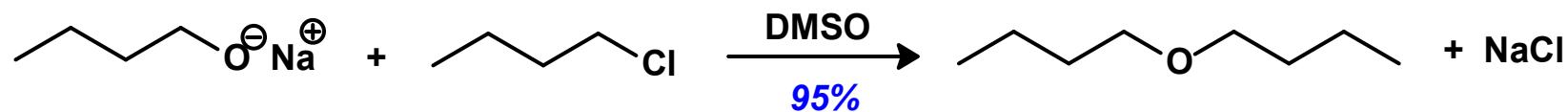


Schéma général

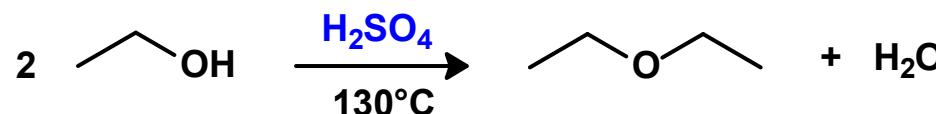


Si l'alcool dont dérive l'anion alcoolate est peu cher, il peut être utilisé comme solvant. Des solvants polaires tels que le sufoxyde de diméthyle (DMSO) et l'hexamethylphosphorique triamide (HMPA) sont des solvants de choix.

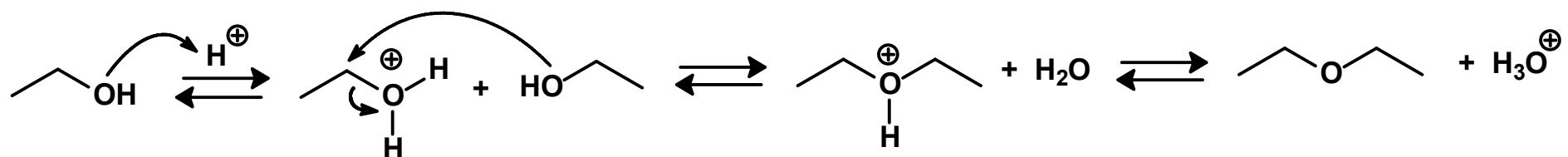
Exemple



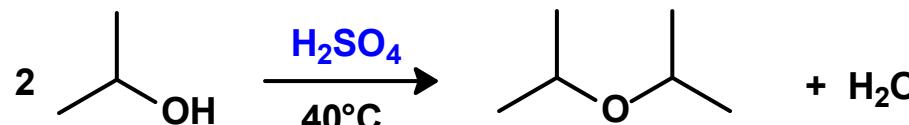
Alcools primaires → réaction S_N2



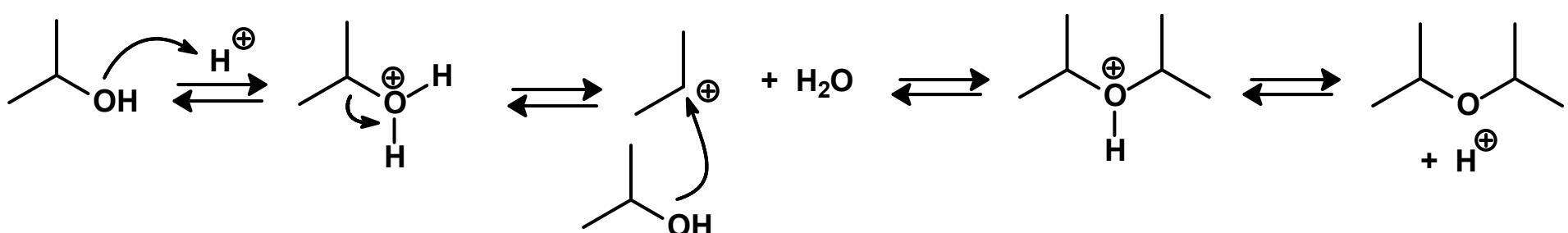
Méthode limitée à la préparation d'**éthers symétriques**. Possibilité de réaction secondaire d'élimination.



Alcools secondaires et tertiaires → réaction S_N1



Réaction secondaire : élimination E1, surtout pour des températures élevées.

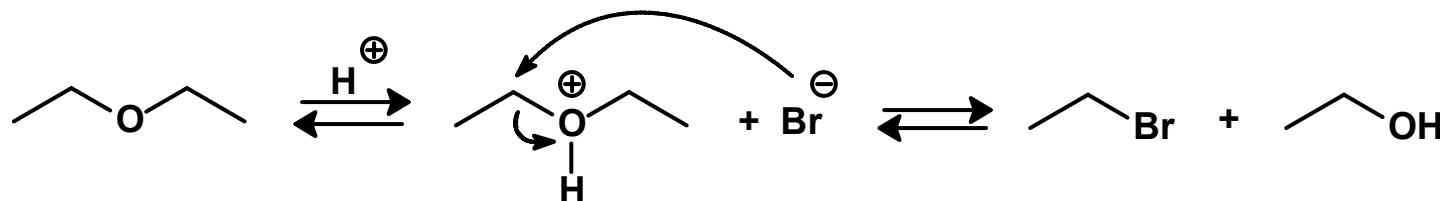


En présence d'un alcool tertiaire et d'un alcool primaire, il est possible de préparer des **éthers mixtes** (formation du carbocation à partir de l'alcool tertiaire).

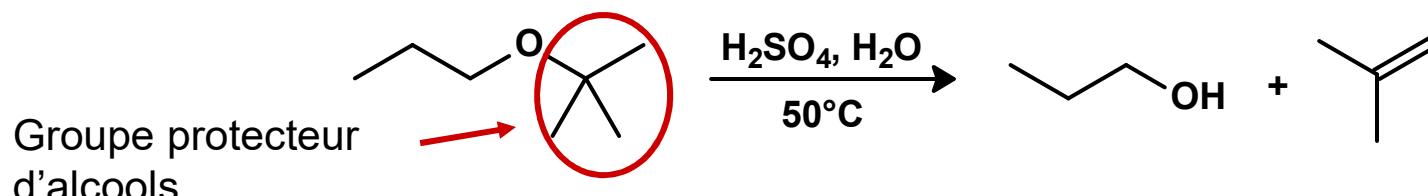
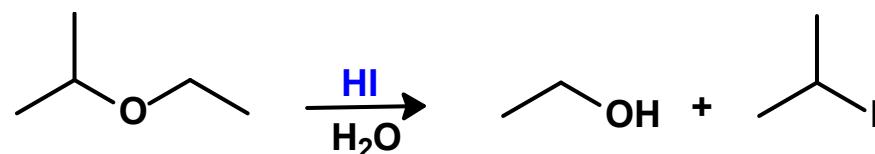
→ Formation d'hydropéroxydes et de peroxydes

→ Coupure des éthers

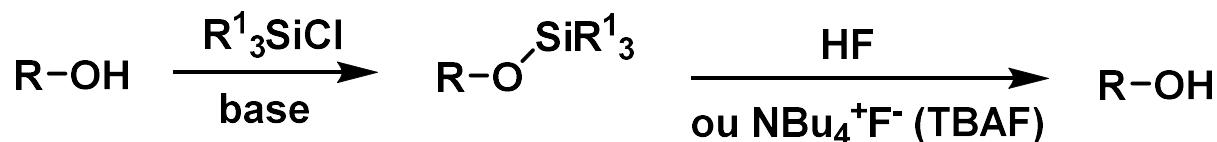
Ethers d'alcools primaires : réaction de type S_N2 en présence d'acides



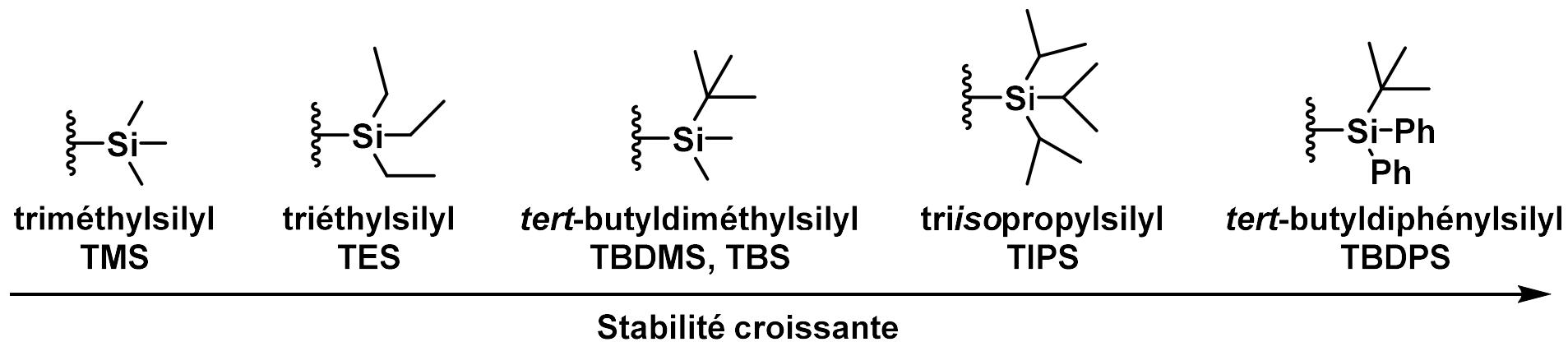
Ethers d'alcools tertiaires : réaction de type S_N1 , ou E1 en l'absence de bons nucléophiles



Les éthers de silyl sont faciles à introduire et à enlever sur les alcools. Ils sont souvent installés provisoirement pour «protéger» la fonction alcool si sa réaction n'est pas désirée. Ils sont faciles à enlever ensuite en utilisant par exemple la très grande affinité du silicium pour le fluore, avec des réactifs comme l'acide fluorhydrique ou le tétrabulyammonium fluoride (TBAF).

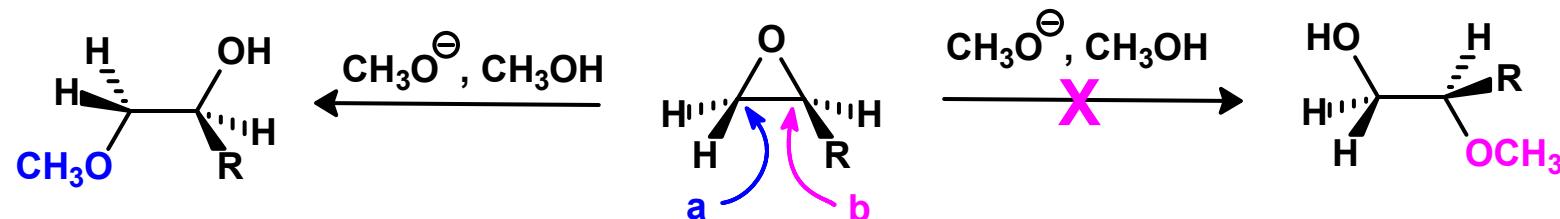
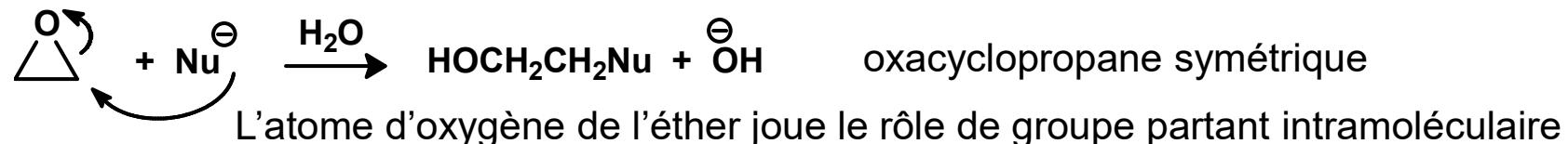


La stabilité des éthers de silyl est surtout contrôlée par leur taille: les plus petits comme le triméthylsilyl (TMS) partent même avec de l'eau et un acide faible, tandis que les plus grands demandent une forte source de fluorure. Cela permet de planifier la synthèse.



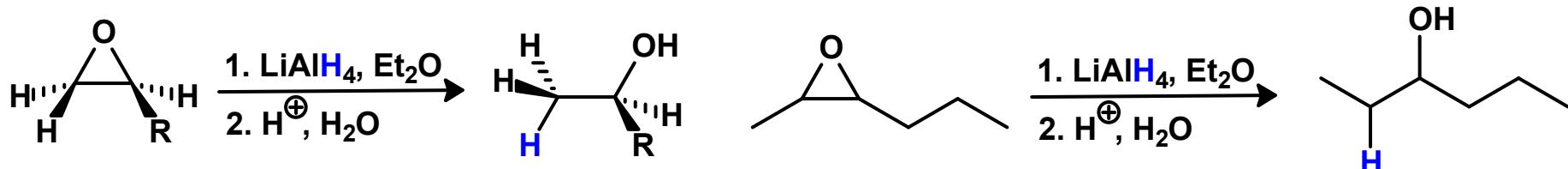
Les éthers ordinaires sont relativement stables. En revanche, les oxacyclopropanes (époxides) peuvent subir des réactions **d'ouvertures nucléophiles** en raison de leur tension de cycle.

➡ Réaction de type S_N2 régiosélective et stéréospécifique

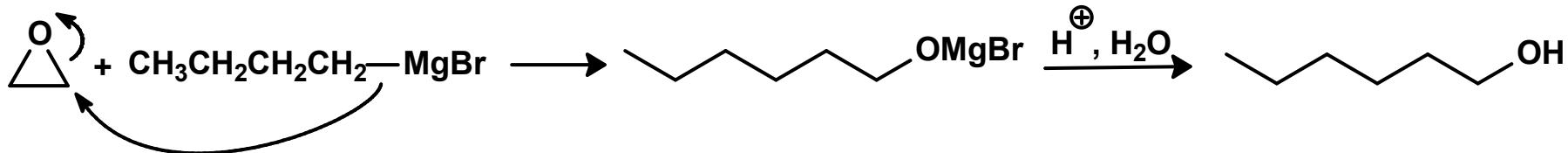


L'attaque nucléophile a lieu sur le carbone le **moins substitué** et lorsque l'attaque a lieu sur un stéréocentre, on observe un **inversion de configuration**.

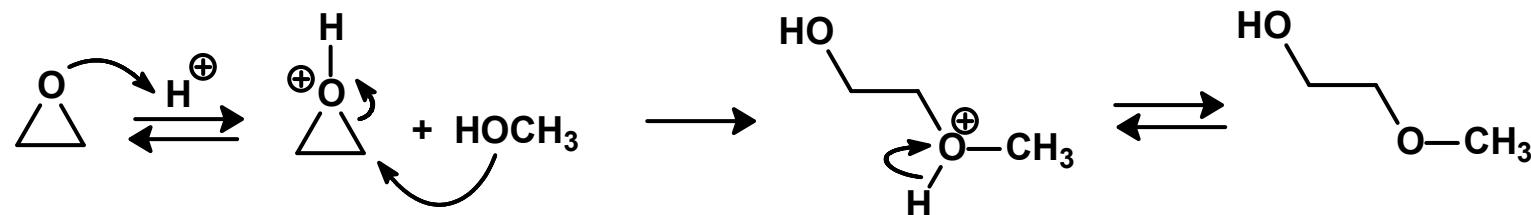
Ouverture par un hydrure



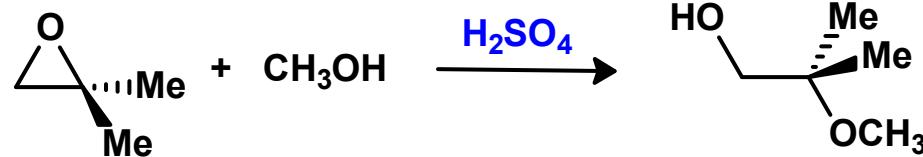
II → Ouverture par des réactifs organométalliques



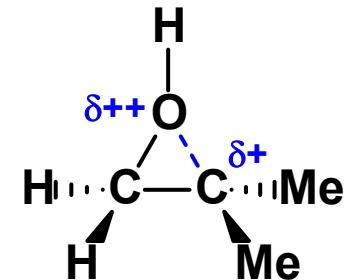
III → Ouverture en milieu acide



Régiosélectivité et stéréosélectivité



Attaque du nucléophile sur le carbone le plus substitué. S'il s'agit d'un stéréocentre, il y a inversion de configuration.



Polarisation de la liaison C-O. La présence de groupes Me induit une charge positive plus importante sur le C tertiaire.

5.3 Chimie des composés de soufre et d'azote

Bibliographie:

- Vollhardt Ch. 9.10, Ch. 21

TABLE 1-2 Electronegativities of Selected Elements

H					O	F
2.2					3.4	4.0
Li	Be	B	C	N	S	Cl
1.0	1.6	2.0	2.6	3.0	2.6	3.2
Na	Mg	Al	Si	P		Br
0.9	1.3	1.6	1.9	2.2		3.0
K					I	
0.8						2.7

Note: Values established by L. Pauling and updated by A. L. Allred (see *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 1961, 17, 215).

O : 2e, 6e
S : 2e, 8e, 6e

R-SH : thiol; groupe SH : mercapto

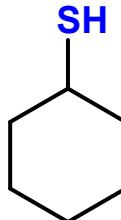


suffixe ajouté au nom de l'hydrure fondamental

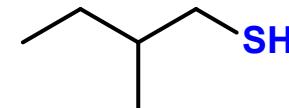
R-S-R' : sulfure



methanethiol



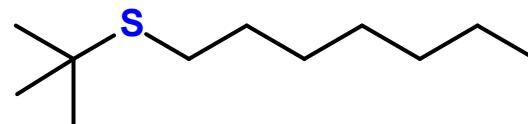
cyclohexane



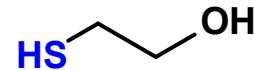
2-méthylbutane-1



sulfure d'éthyle et de méthyle



sulfure de *tert*-butyle et d'heptyle



2-mercaptopropanoic acid



S : taille importante, orbitales diffuses, liaison S-H peu polarisée, donc ne forme pas facilement des liaisons H. Téb plus bas que pour les alcools correspondants.

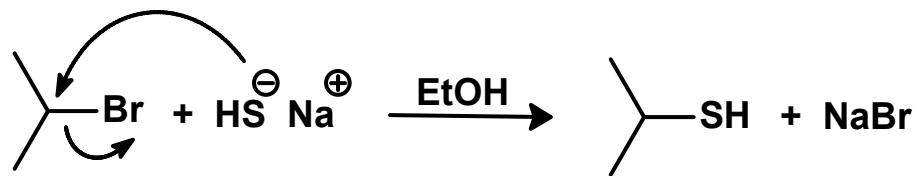
Réactivité

$$pK_a = 10-12$$

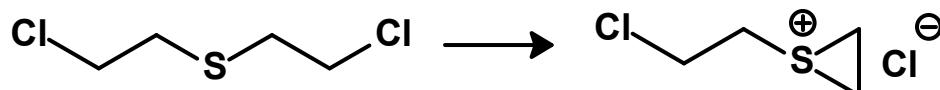
Liaison S-H relativement faible, donc les thiols sont plus acides que les alcools. De plus S est un grand atome qui stabilise bien la charge négative



Le soufre est plus nucléophile que l'oxygène : réaction de S_N avec les halogénures d'alkyles



Gaz moutarde

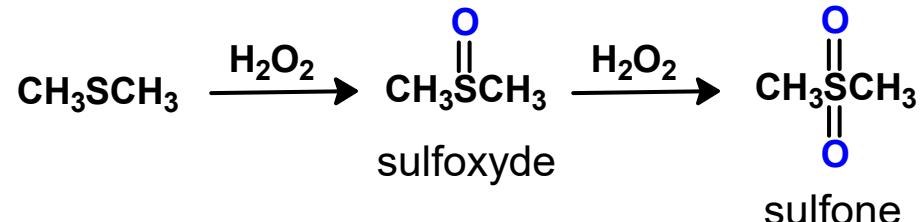
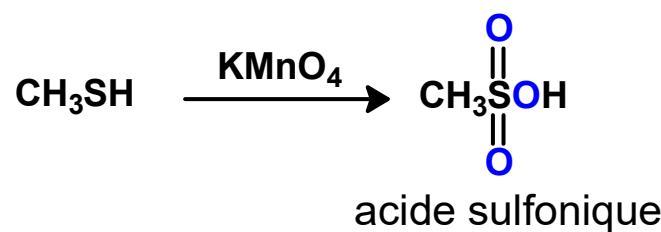


Arme chimique dévastatrice. Les nucléophiles du corps humain réagissent avec le sel de sulfonium

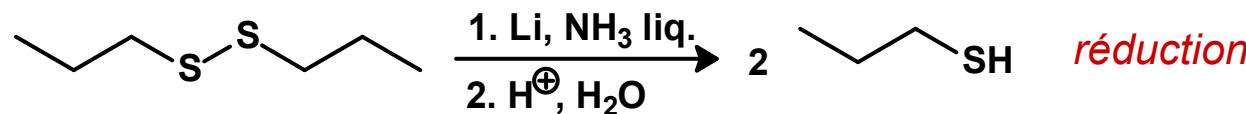
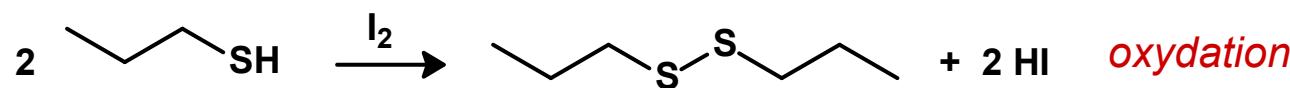


S : élément de la 3^{ème} ligne, avec des orbitales *d*; peut donc accepter plus d'électrons que ceux définis par la règle de l'octet (jusqu'à 10 ou 12). Les thiols peuvent être oxydés.

Oxydants forts



Oxydants doux



La formation de thiols est un processus biologique important , permettant de lier des chaînes d'acides aminés.

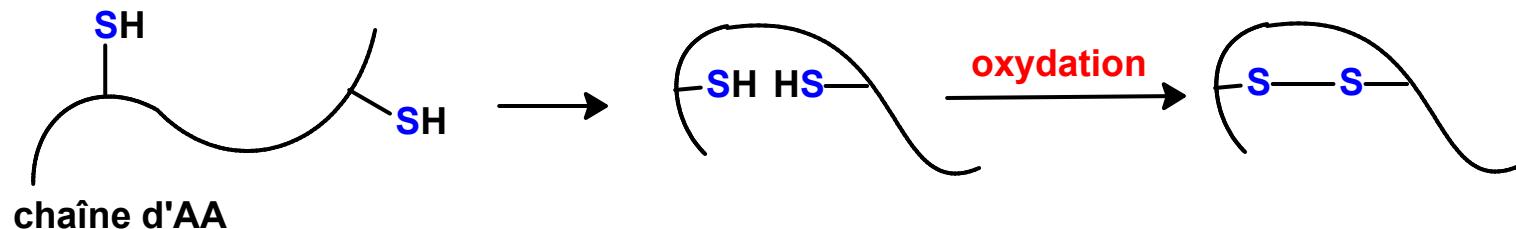


TABLE 1-2 Electronegativities of Selected Elements

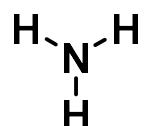
H				N	O	F
2.2				3.0	3.4	4.0
Li	Be	B	C	P	S	Cl
1.0	1.6	2.0	2.6	2.2	2.6	3.2
Na	Mg	Al	Si			Br
0.9	1.3	1.6	1.9			3.0
K						I
0.8						2.7

Note: Values established by L. Pauling and updated by A. L. Allred (see *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 1961, 17, 215).

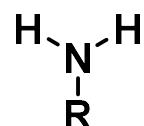
R-NH₂ : amine; groupe NH₂ : amino



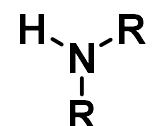
suffixe ajouté au nom de l'hydrure fondamental



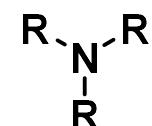
ammoniaque



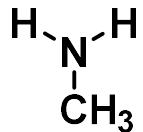
amine primaire



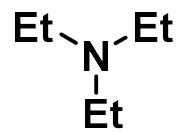
secondaire



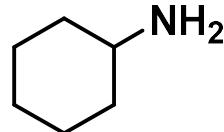
tertiaire



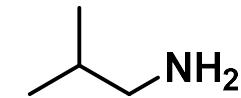
méthanamine
(méthylamine)



triéthanamine
(triéthylamine)

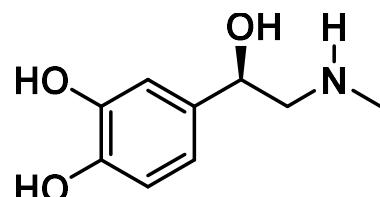


cyclohexanamine
(cyclohexylamine)

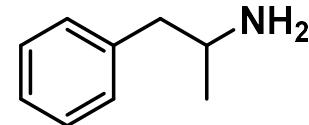


2-methyl-1-propanamine

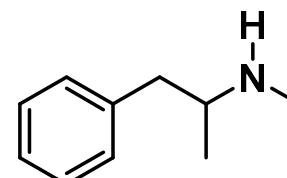
Les noms triviaux avec le préfixe en «yl» sont fréquemment utilisés en chimie organique

Substances psychoactives

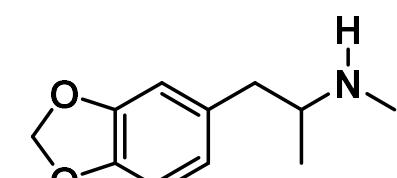
adrénaline



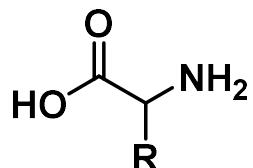
amphétamine



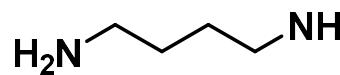
metamphétamine



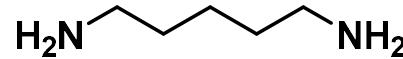
ecstasy

Autres petites biomolécules

acides aminés



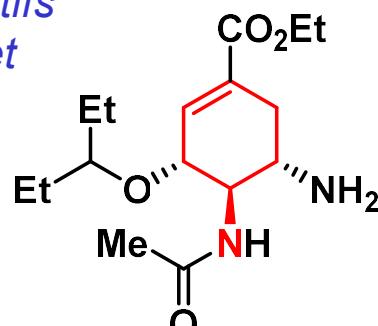
putrescine



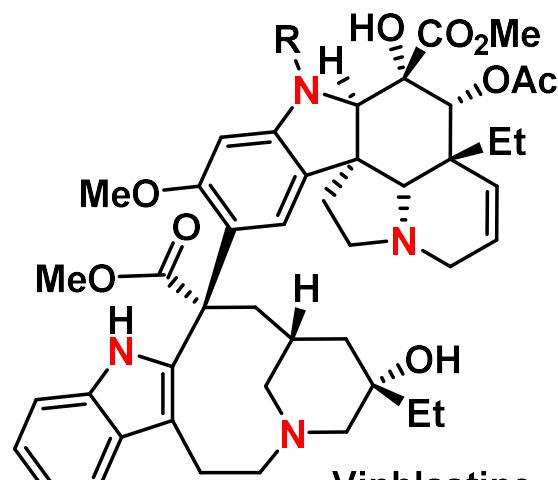
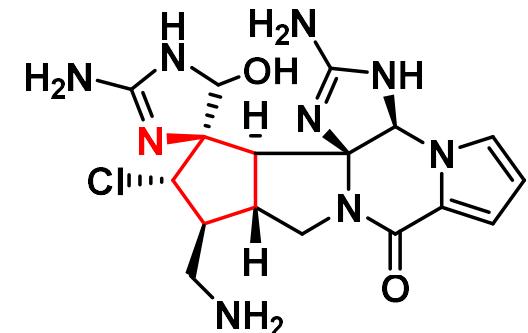
cadavérine



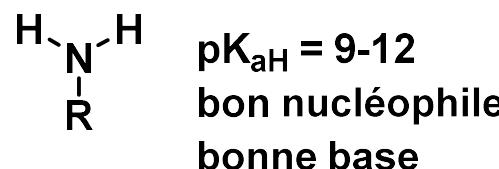
sérotonine

Produits bioactifs synthétiques et naturels

Tamiflu

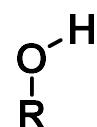
Vinblastine
anticancerPalau'amine
anticancer

A cause de l'électronégativité plus basse de l'azote, les amines sont plus nucléophiles et basiques que les alcools. En même temps elles sont moins acides. La protonation des amines est donc relativement facile et elles sont souvent utilisées comme bases en chimie organique. Les amines déprotonées sont des bases extrêmement forte, utilisées quand les alkoxides ne suffisent plus.



$\text{pK}_{\text{aH}} = 9-12$
bon nucléophile
bonne base

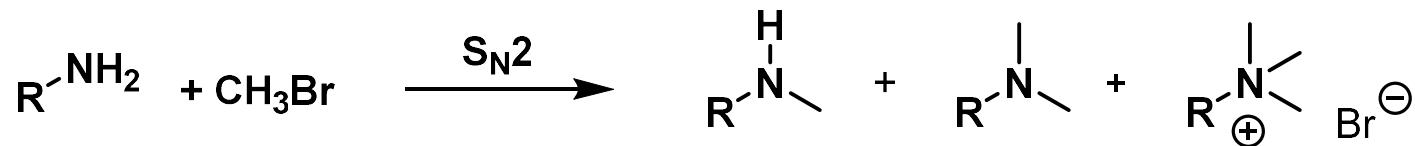
$\text{pK}_a = 30-36$
très faible acide



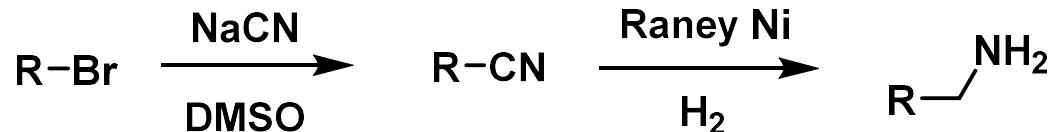
$\text{pK}_{\text{aH}} = -2-0$
faible nucléophile
faible base

$\text{pK}_a = 15-18$
faible acide
faible base

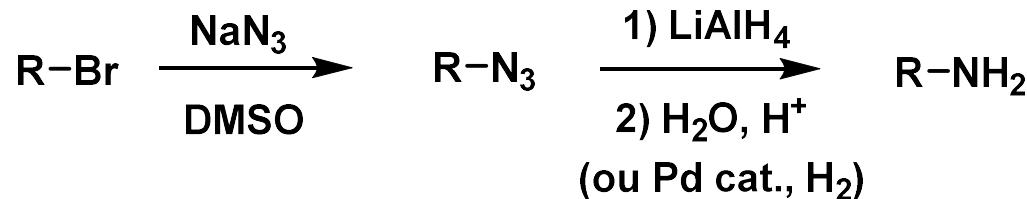
Les amines sont des bons nucléophiles pour les réactions de $\text{S}_{\text{N}}2$. Cependant, ces réactions sont difficiles à contrôler, surtout avec des petits réactifs, car le produit obtenu est lui également un bon nucléophile. La réaction d'alkylation peut ainsi continuer jusqu'à la formation d'un ammonium.



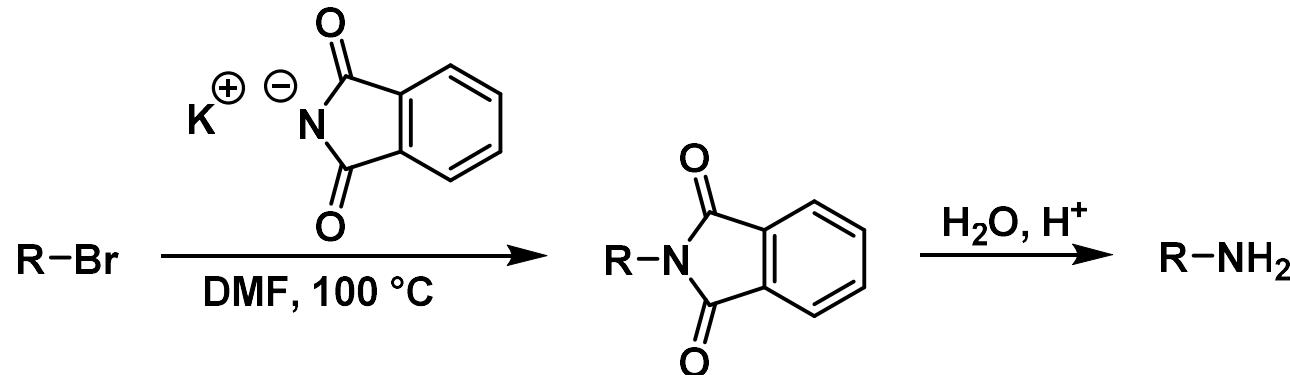
1) Synthèse à partir des nitriles



2) Synthèse à partir des azotures



3) Synthèse de Gabriel



Pour les amines secondaires: voir Cours du Prof. Zhu en 2^{ème} année

1. Nomenclature des composés halogénés, des alcools, des thiols et des amines
2. Réaction de S_N2 et S_N1 : mécanismes et facteurs les favorisant
3. Réactions d'élimination E1, E1cb, E2: mécanismes et facteurs les favorisant
4. Analyse de la compétition entre les différentes réactions de substitution et d'élimination
5. Réduction des groupes carbonyles par les hydrures
6. Réaction des groupes carbonyles avec les réactifs organométalliques (Grignard)
7. Substitution et élimination avec les alcools
8. Méthodes d'activation douce des alcools (sulfonates, halogénures, Mistunobo, élimination par intermédiaire cyclique)
9. Oxydation des alcools (réactifs de chrome et Swern)
10. Chimie des éthers: synthèse, réactivité et éthers de silicium
11. Ouverture des époxides (oxacyclopropanes)
12. Chimie des composés soufrés: nucléophilicité et oxydation
13. Chimie des amines: synthèse des amines primaires