



# Programme




1

- PARTIE 4 : CARBONE INSATURE : C=C et C≡C
  - 1. Dihydrogénation
  - 2. Dihalogénéation
  - 3. Hydrohalogénéation et hydratation
  - 4. Oxydation
- PARTIE 5 : CARBONE INSATURE : C=O
  - 1. Additions Nucléophiles
  - 2. Acidité du proton en alpha
  - 3. Oxydation
- PARTIE 6 : CARBONE INSATURE : CO-X
  - 1. Adition-Elimination
  - 2. Acidité du proton en alpha
- PARTIE 7 : CARBONE INSATURE : aromatiques
  - 1. Aromaticité et réactivité
  - 2. Substitution électrophile
  - 3. Polysubstitution



PACES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 4 Les liaisons multiples C=C et C≡C



**Les insaturations C-C:**

$$\begin{array}{c}
 \text{sp}^2 \quad \text{C}=\text{C} \quad \text{sp}^2 \\
 \text{Alcènes}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{c}
 \text{sp} \quad \text{sp} \\
 \text{—C}\equiv\text{C—} \\
 \text{Alcynes}
 \end{array}$$


**Liaison double :** 1 liaison  $\sigma$  ( $400 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) + 1 liaison  $\pi$  fragile ( $250 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ )

**Liaison triple :** 1 liaison  $\sigma$  + 2 liaisons  $\pi$  fragiles

A partir de la formule brute d'un composé on peut déduire le nombre d'insaturations de ce composé:

$$n_{\text{ins}} = (2n_{\text{IV}} + n_{\text{III}} - n_{\text{I}} + 2) / 2$$

**Attention :** une insaturation correspond à une liaison  $\pi$  ou un cycle.

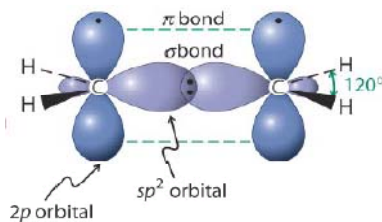
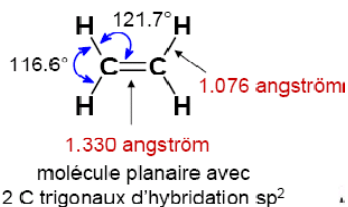


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 4 Les liaisons multiples C=C et C≡C



## Le cas de l'éthène



La longueur de C=C est plus petite que C-C car 4 électrons de liaison.

La **liaison π est plus fragile que la liaison σ** car recouvrement latéral

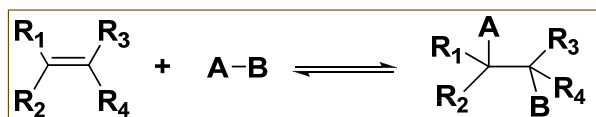
**Réactivité : rupture de liaison π ou addition**

La liaison π représentera un site **riche en électrons donc plutôt nucléophile**.

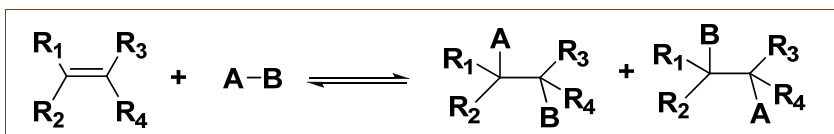


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 4 Les liaisons multiples C=C et C≡C : réactivité

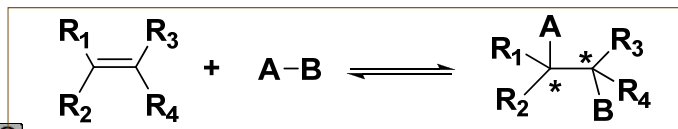
Equation-Bilan de l'**addition**

**Régiosélectivité** : si alcène et A-B dissymétriques



**Stéréosélectivité** et/ou **spécificité**

4 stéréo-isomères possibles au maximum.



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

#### 4 Les liaisons multiples C=C et C≡C : réactivité



D'un point de vue **thermodynamique** la **réaction** est la plupart du temps nettement **favorisée**. Les 3 principales réactivités sont les suivantes :

El $\pi$	El A-B	El $\sigma$	$\Delta_R H^\circ$ en kJ.mol <sup>-1</sup>
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2 + \text{H}-\text{H} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$			
270	430	420	420
<b>-140</b>			
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2 + \text{Br}-\text{Br} \rightleftharpoons \begin{array}{c} \text{Br} \quad \text{Br} \\   \quad   \\ \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2 \end{array}$			
270	190	290	290
<b>-120</b>			
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2 + \text{H}-\text{Cl} \rightleftharpoons \begin{array}{c} \text{Cl} \\   \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2 \end{array}$			
270	430	420	330
<b>-50</b>			



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

#### 4.1 Les liaisons multiples C=C et C≡C : dihydrogénation

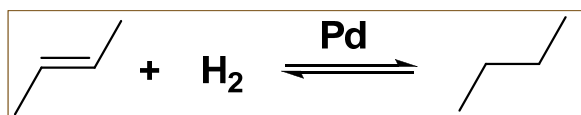


L'**addition de H<sub>2</sub> ou dihydrogénation** sur une liaison double ou triple conduit aux alcanes correspondant.

Cette réaction est favorisée thermodynamiquement toutefois il y a un **blocage cinétique** et elle ne peut avoir lieu sans la **présence d'un catalyseur**.

Dans la plupart des cas la réaction est effectuée en phase gaz ou liquide et elle nécessite une **catalyse hétérogène par des métaux**.

Les métaux les plus utilisés sont le **Palladium**, le Platine ou le Nickel.



Il s'agit également d'une réaction de **réduction** car on forme des liaisons C-H

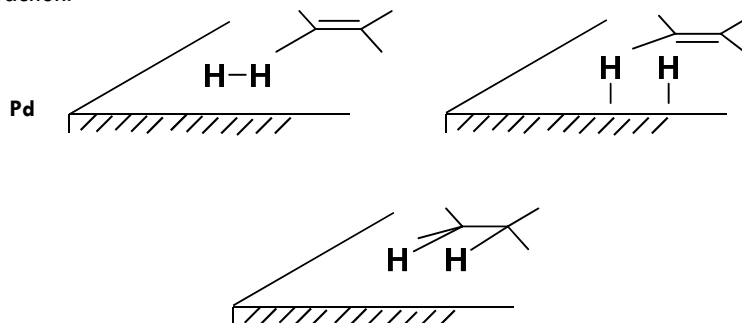


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

#### 4.1 Les liaisons multiples C=C et C≡C : dihydrogénation



Sans catalyseur la cinétique est bloquée par la faible solubilité de  $H_2$  dans les solvants d'où des collisions très peu fréquentes entre réactifs et substrats. Les métaux comme le **palladium** fixent à leur surface substrat et réactif et favorisent donc ainsi leur réaction.



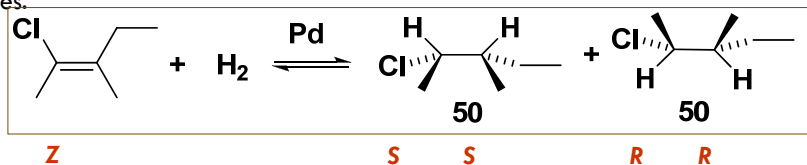
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

#### 4.1 Les liaisons multiples C=C et C≡C : dihydrogénation



Puisque H-H est symétrique il n'y a pas de possibilité de régiosélectivité par contre on observe que cette réaction est **stéréosélective**

Lorsqu'on part du (Z)-2-chloro-3-méthylpent-2-ène on obtient 2 stéréo-isomères sur 4 possibles.



Parmi les 4 stéréo-isomères possibles on n'obtient que deux énantiomères qui résultent d'une attaque des 2 hydrogènes du même côté de la double liaison. On dit que **l'addition de  $H_2$  est syn**

L'autre paire d'énantiomères (R,S) n'est pas formée on dit que la réaction est **stéréosélective à 100 %**.

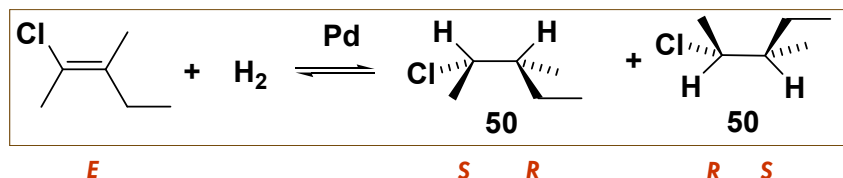


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

#### 4.1 Les liaisons multiples C=C et C≡C : dihydrogénation



Si on part du (E)-2-chloro-3-méthylpent-2-ène on obtient l'autre paire d'énantiomères.



Puisqu'en changeant la configuration du substrat on change la configuration des stéréo-isomères formés on dira que la réaction est **stéréospécifique syn**.

Cette spécificité résulte du mécanisme concerté à la surface du catalyseur.

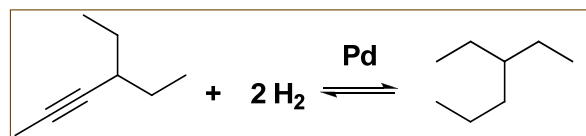


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

#### 4.1 Les liaisons multiples C=C et C≡C : dihydrogénation

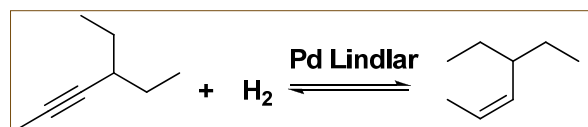


La dihydrogénation des alcynes est également réalisable et conduit directement aux alcanes correspondant dans les mêmes conditions que précédemment.



4-éthylhex-2-yne

Il est possible de s'arrêter à l'alcène intermédiaire en utilisant un **catalyseur au palladium "empoisonné" : Pd de Lindlar**.



(Z)-4-éthylhex-2-ène

Dans ce cas la réaction est **stéréosélective** et forme les alcènes Z.

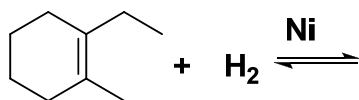
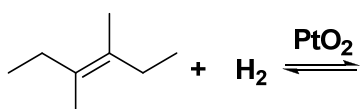
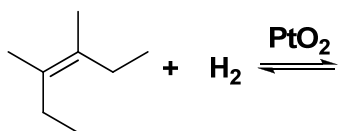


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

#### 4.1 Les liaisons multiples C=C et C≡C : dihydrogénation



Donnez les produits formés par ces réactions :

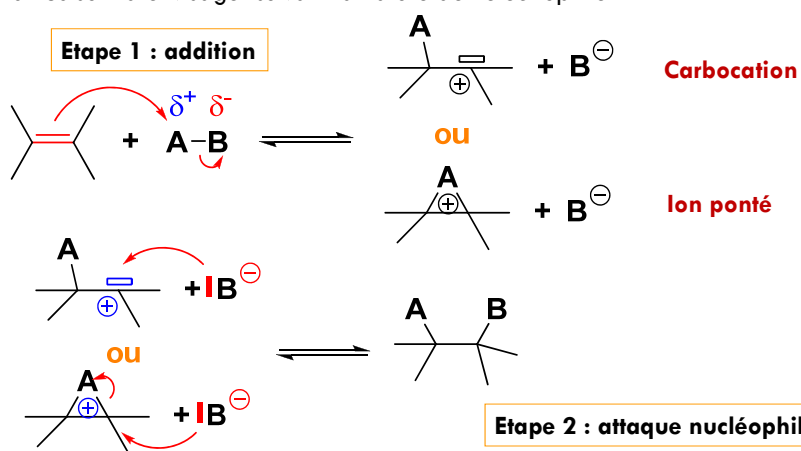


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

#### 4.2 Les additions électrophiles



En présence d'un réactif A-B polarisé ou polarisable avec A électrophile il est possible d'observer une **addition électrophile**  $A_E$  sur la double liaison. **Deux mécanismes** sont à envisager suivant la nature de l'électrophile.

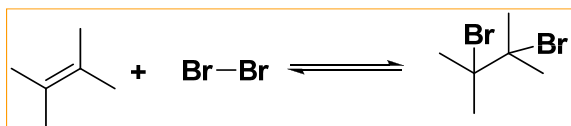


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 4.2 Les additions électrophiles : la dihalogénéation



Même si les réactifs dihalogénés  $\text{Cl}_2$ ,  $\text{Br}_2$  ne sont pas polarisés ils sont néanmoins **polarisables** et réagissent avec les liaisons  $\pi$ .



Cette réaction est très rapide sur la plupart des alcènes. Elle est utilisée par exemple pour la **mise en évidence d'insaturations sur les acides gras**.

Il n'y a pas de problème de régiosélectivité dans cette réaction mais il peut y avoir **stéréosélectivité** sur des alcènes dissymétriques.

D'un point de vue thermodynamique la réaction avec  $\text{I}_2$  n'est pas favorable et celle avec  $\text{F}_2$  trop exothermique donc, seuls,  $\text{Cl}_2$  et  $\text{Br}_2$  sont utilisés.

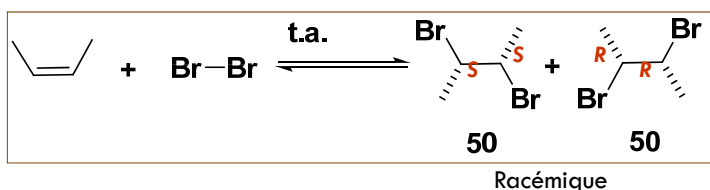


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 4.2 Les additions électrophiles : la dihalogénéation

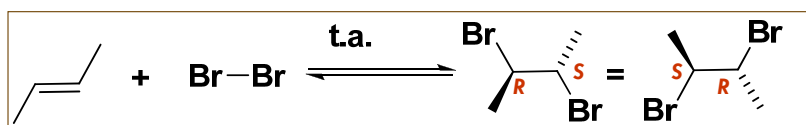


Le (Z)-but-2-ène réagit avec le dibrome pour conduire au mélange racémique ci-dessous (S, S) et (R, R).



La réaction est **stéréosélective à 100%** car on ne forme pas les diastéréo-isomères de ces composés. On dit que **l'addition est anti**

Si on part du (E)-but-2-ène on obtient le composé meso à 100% donc la réaction est également **stéréospécifique anti**.



Identiques : composé **meso**



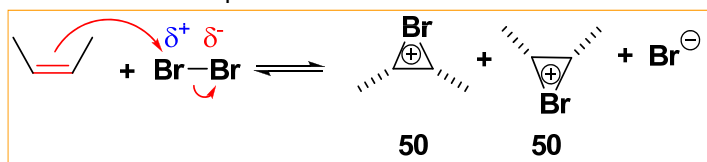
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 4.2 Les additions électrophiles : la dihalogénéation

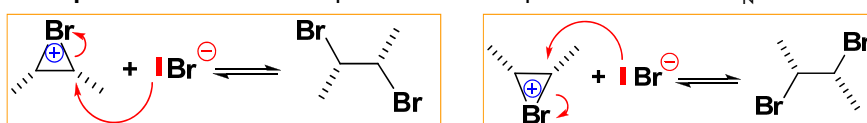


Avec  $\text{Br}_2$  le mécanisme passe par un ion ponté car le brome est suffisamment volumineux.

**Etape 1** : addition électrophile sur les deux faces de la double liaison



**Etape 2** : ouverture de l'ion ponté bromonium par l'ion bromure :  $\text{S}_{\text{N}}2$



L'ouverture de l'ion ponté se fait **sélectivement en anti** de  $\text{Br}^+$ .

La première étape est cinétiquement déterminante.

Avec  $\text{Cl}_2$  l'atome de chlore est trop petit pour ponter.

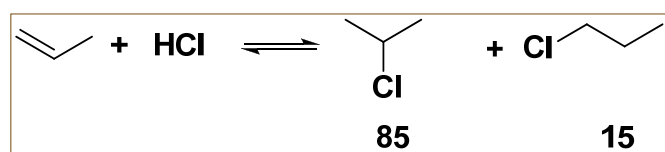


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 4.3 Les additions électrophiles : l'hydrohalogénéation



Si le réactif A-B possède une liaison fortement **polarisée** il peut également y avoir **addition électrophile  $\text{A}_{\text{E}}$**  sur la double liaison. C'est le cas de **l'hydrohalogénéation** par H-Cl ou H-Br.

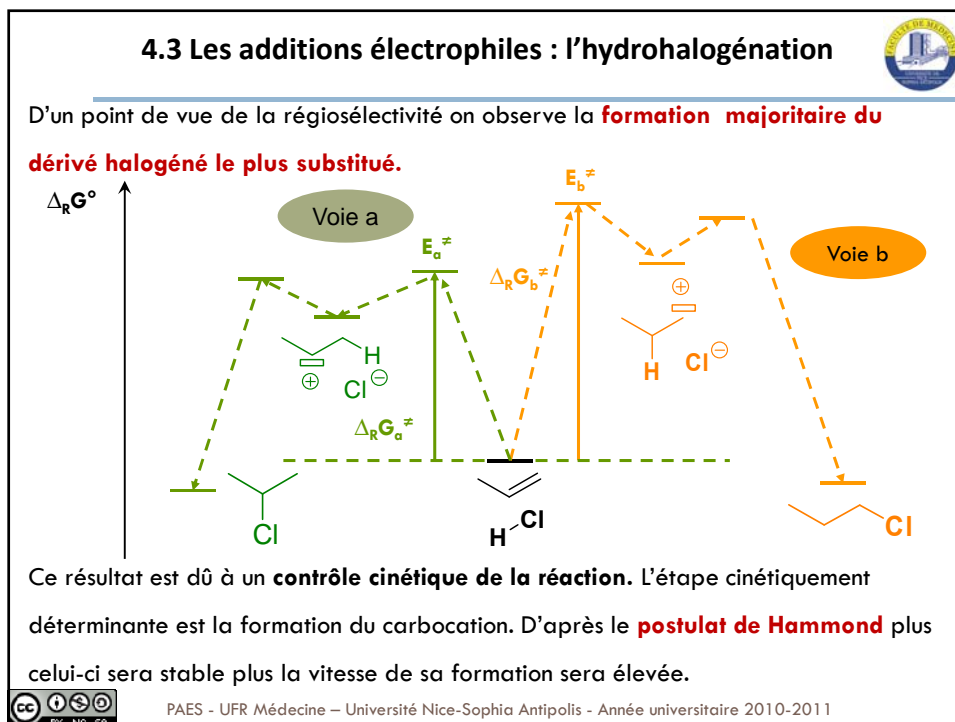
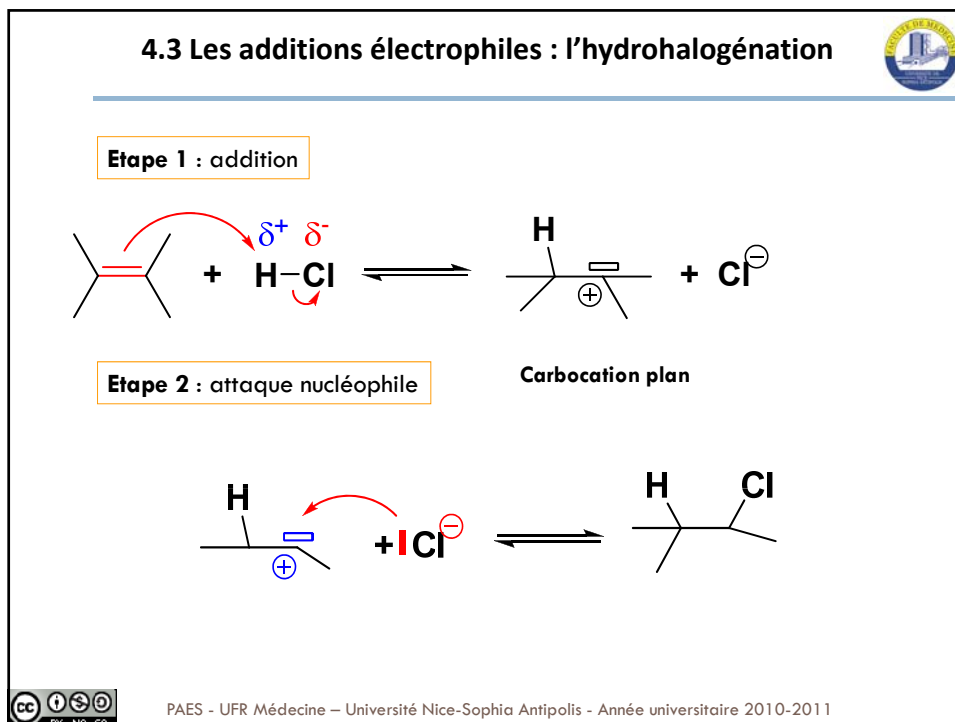


Le problème de la **régiosélectivité** avec des alcènes dissymétriques se pose cette fois ainsi que celui d'une éventuelle **stéréosélectivité** dans le cas de la formation de carbones asymétriques.

Puisque le proton  $\text{H}^+$  est très petit un mécanisme avec un ion ponté n'est pas envisageable et c'est le **mécanisme par passage avec carbocation** qui aura lieu cette fois



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011



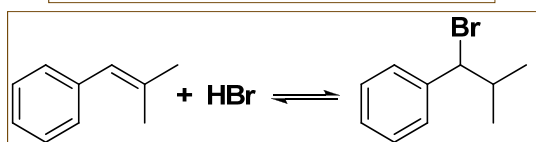
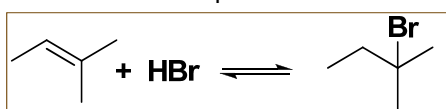
### 4.3 L'hydrohalogénéation : règle de Markovnikov



Cette régiosélectivité est applicable dans le cas le plus général de tout dérivé de type A-B avec A plus électronégatif que B.

**Règle de Markovnikov : Lors de l'addition d'un réactif  $A^{\delta-}-B^{\delta+}$  sur un composé éthylénique dissymétrique,  $A^{\delta-}$  se fixe préférentiellement sur l'atome de carbone qui stabilise le mieux une charge positive.**

Généralement l'hydrogène se fixe sur le carbone le moins substitué mais attention aux cas où le carbocation est stabilisé par mésomérie.

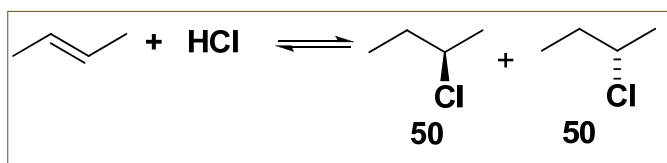


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 4.3 Les additions électrophiles : l'hydratation



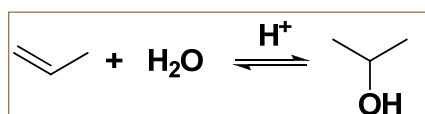
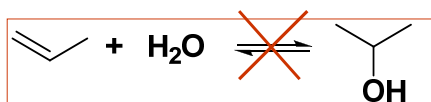
Il n'y a **pas de stéréosélectivité** car on passe par un carbocation plan et l'attaque est équiprobable sur les deux faces.



Quand la liaison A-B n'est pas suffisamment polarisée une **catalyse acide est nécessaire**

**Exemple : hydratation des alcènes**

C'est la réaction inverse de la déshydratation vue précédemment

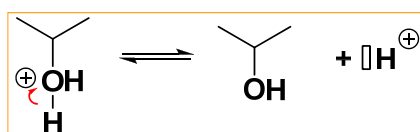
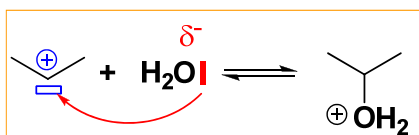
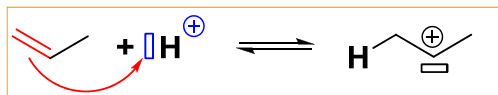


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 4.3 Les additions électrophiles : l'hydratation



Mécanisme de la catalyse acide avec par exemple  $\text{H}_2\text{SO}_4$  :



La règle de Markovnikov s'applique encore même si la réaction est sous contrôle thermodynamique (inverse de la déshydratation).

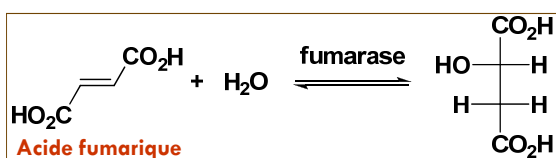


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 4.3 Les additions électrophiles : l'hydratation

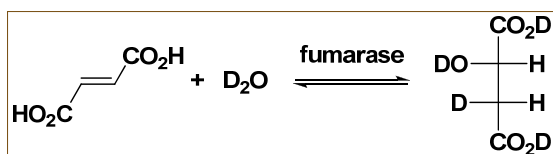


Exemple de l'hydratation de l'acide fumarique catalysée par la fumarase :



Acide L-malique

Pour étudier la stéréochimie de cette hydratation la réaction a été effectuée dans l'eau lourde  $\text{D}_2\text{O}$ .

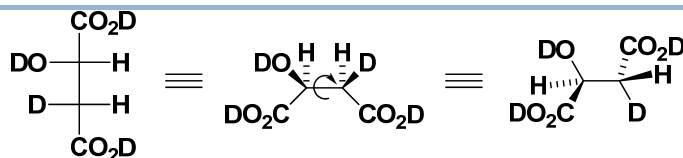


Dans le cas de réactions catalysées par les enzymes on observe donc une stéréosélectivité. En effet les enzymes sont chirales !



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

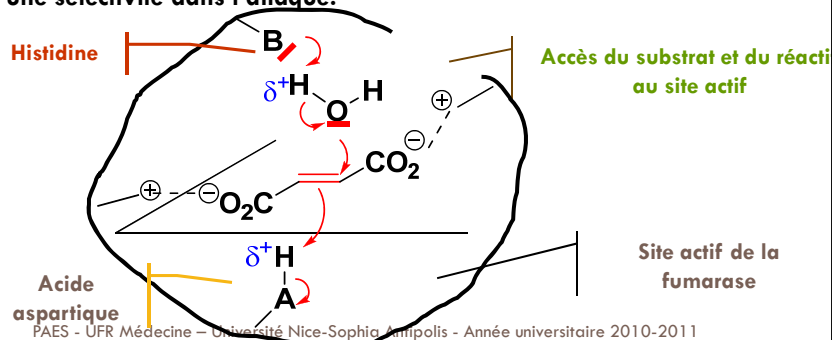
### 4.3 Les additions électrophiles : l'hydratation



Dans ce cas on ne forme que le produit d'addition anti !!! 1 seul produit !

En effet dans le cas d'une catalyse enzymatique la géométrie du site catalytique

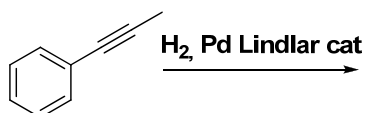
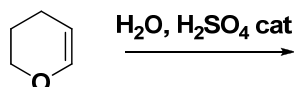
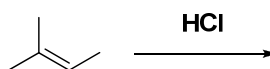
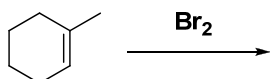
privilégie une sélectivité dans l'attaque.



### 4 Les additions sur C=C



Donnez les produits formés lors des réactions suivantes. Précisez les régio- et stéréosélectivité des réactions.

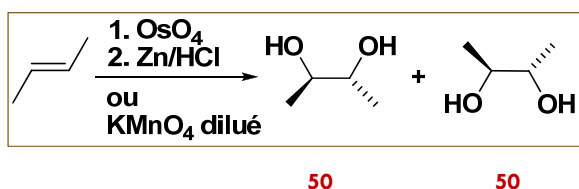


PAES - UFR Médecine - Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

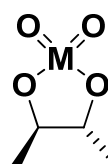
#### 4.4 Oxydation de C=C : dihydroxylation



Les diols vicinaux 'syn' sont obtenus par dihydroxylation en une seule étape :  
osmylation réductrice ou  $\text{KMnO}_4$  dilué.



Le mécanisme passe par la formation d'un cycle à 5 avec le métal suivi d'une hydrolyse des liaisons M-O:



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

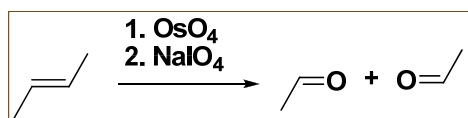
#### 4.4 Oxydation de C=C : coupure oxydante



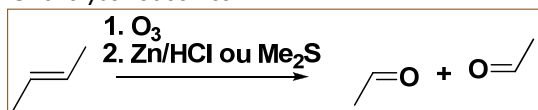
Les diols vicinaux sont de bons intermédiaires pour **une coupure de la liaison  $\sigma$** .

L'utilisation de periodate permet de réaliser sélectivement cette coupure :

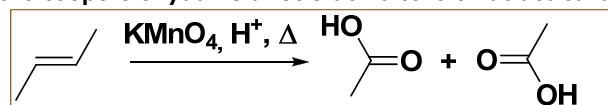
osmylation oxydante



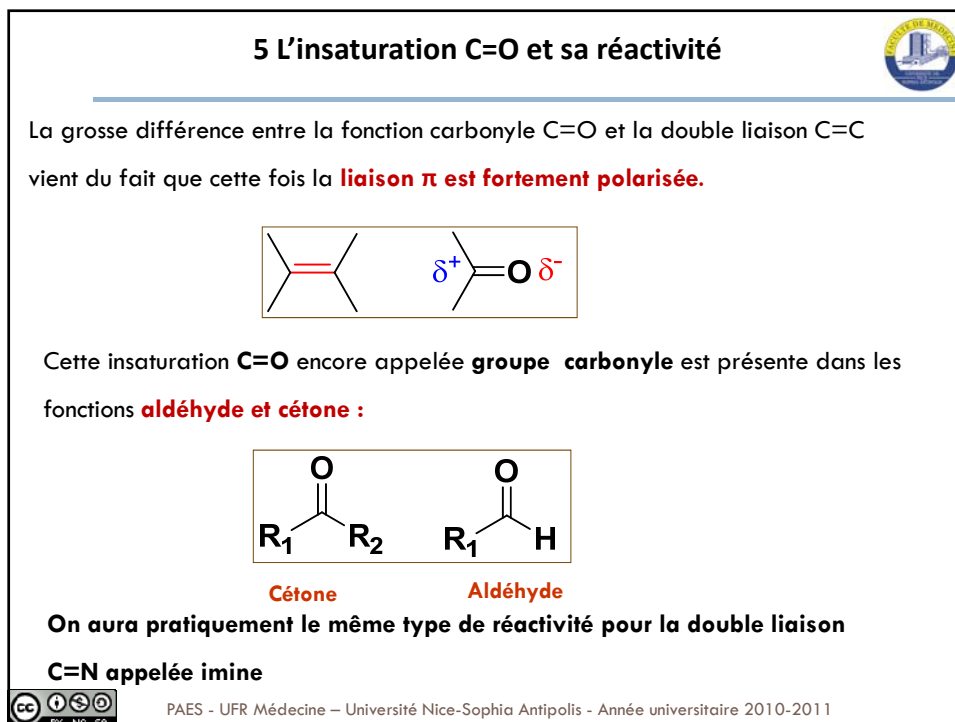
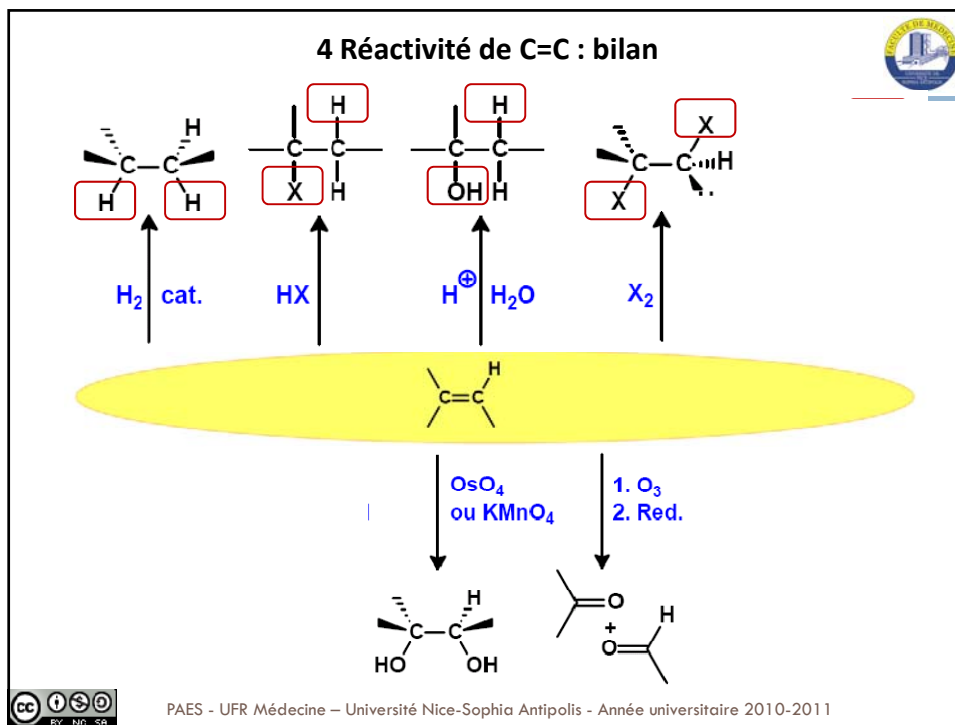
L'action de l'ozone (ou **ozonolyse**) permet de réaliser également une coupure oxydante de C=C. Ozonolyse réductrice :



En conditions plus drastiques :  $\text{KMnO}_4$  concentré en milieu acide à chaud, on observe une **coupure oxydante directe** de l'alcène en acides carboxyliques.



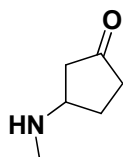
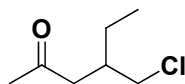
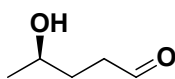
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011



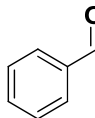
## 5 L'insaturation C=O et sa réactivité



La **nomenclature** des aldéhydes et des cétones fait intervenir les suffixes **-al** et **-one** respectivement lorsqu'ils sont fonctions principales.



Noms triviaux :



benzaldéhyde    formaldéhyde (formol)    acétaldéhyde    acétone

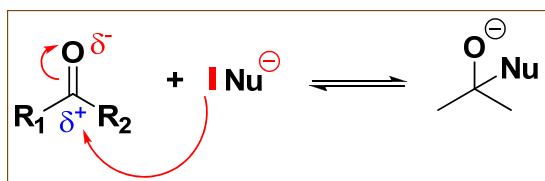


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 5.1 L'insaturation C=O et sa réactivité : $A_N$



La liaison C=O étant fortement polarisée et possédant une liaison  $\pi$  relativement fragile elle subira essentiellement des **additions nucléophiles  $A_N$  sur le carbone**.



D'un point de vue de la réactivité les **aldéhydes seront plus réactifs que les cétones** pour deux raisons : moins d'encombrement stérique et carbone plus électrophile.



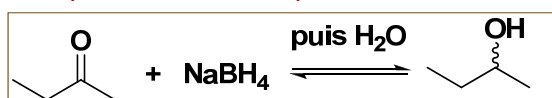
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 5.1 Réduction du carbonyle

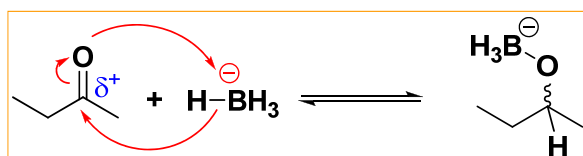


**Réduction des carbonyles en alcools** : cette réduction est effectuée par l'addition d'hydrures nucléophiles  $\text{H}^-$  qui permettent de créer une liaison C-H.

$\text{NaH}$  est une base forte mais un faible nucléophile on utilise alors des **hydrures métalliques** :  $\text{LiAlH}_4$  (très fort) ou  $\text{NaBH}_4$  (doux).



Mécanisme



Puis hydrolyse de la liaison O-B

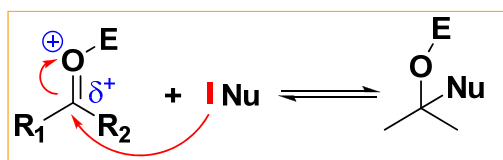
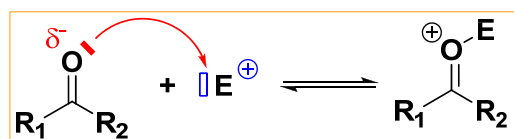


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 5.1 L'insaturation C=O et sa réactivité : $\text{A}_\text{N}$



Dans certains cas les nucléophiles ne sont pas assez forts et on a besoin d'une **activation électrophile** en utilisant la basicité de l'oxygène de la fonction carbonyle.



Très souvent l'électrophile sera  $\text{H}^+$  ou un métal ( $\text{Mg}$ ,  $\text{Zn}$ ...).

Une autre possibilité est d'accroître la nucléophilie de  $\text{Nu}$



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

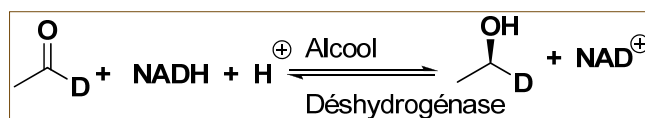
### 5.1 Réduction du carbonyle



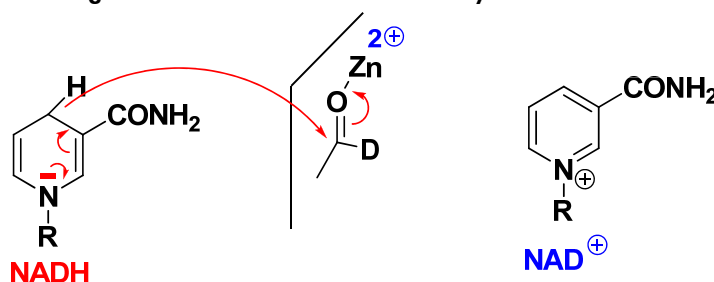
Stéréosélectivité de la **réduction enzymatique** catalysée par l'alcool déshydrogénase. Le **donneur d'hydrure** est le **cofacteur NADH**.



La réduction de l'éthanal deutérié par cette enzyme conduit à un seul énantiomère :



L'enzyme distingue donc les deux faces de l'aldéhyde.



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

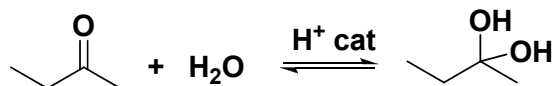
### 5.1 Gem-diols, hémiacétals et acétals



**Hydratation des fonctions carbonyles.**

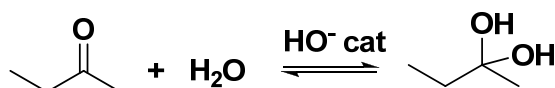


En présence d'eau les aldéhydes et les cétones peuvent subir une **addition nucléophile**. On forme ainsi un **diol geminé**. Cette réaction est toutefois très lente et on a toujours **besoin d'une catalyse acide ou basique**



Cette **réaction est réversible et sous contrôle thermodynamique**. Dans la plupart des cas on aura **la cétone plus stable** (sauf formol).

On a aussi un mécanisme en **catalyse basique**.



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 5.1 Gem-diols, hémiacétals et acétals



Si on observe la **constante d'équilibre K** pour les différents dérivés carbonylés suivants on a :

Composés	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CHO	HCHO	CF <sub>3</sub> CHO
K <sub>(Hydrate/Carbonyle)</sub>	1,4.10 <sup>-3</sup>	1,06	2,3.10 <sup>3</sup>	2,9.10 <sup>4</sup>

D'un point de vue thermodynamique les **hydrates d'aldéhydes sont plus stables que les hydrates de cétones**

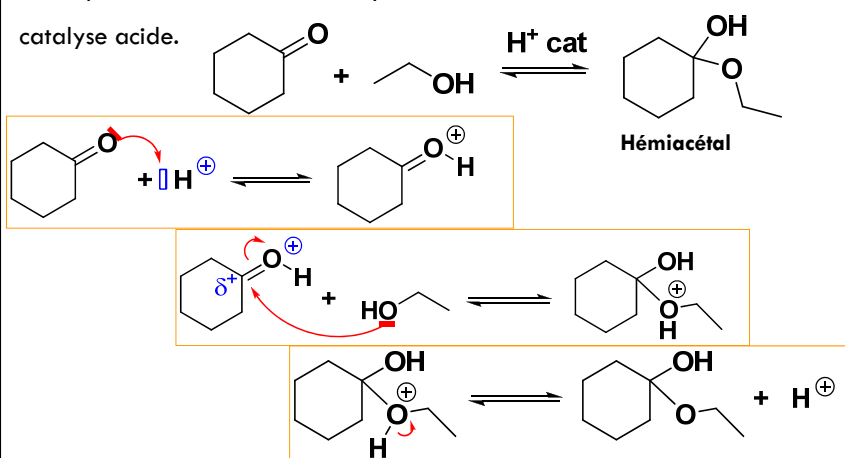


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 5.1 Gem-diols, hémiacétals et acétals

**Hémiacétalisation****Nu = OR**

En présence **d'alcool comme nucléophile** on assiste également à une addition nucléophile sur la fonction carbonyle mais là encore il est nécessaire d'utiliser une catalyse acide.

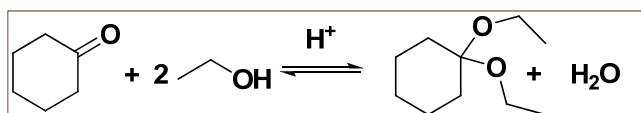


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

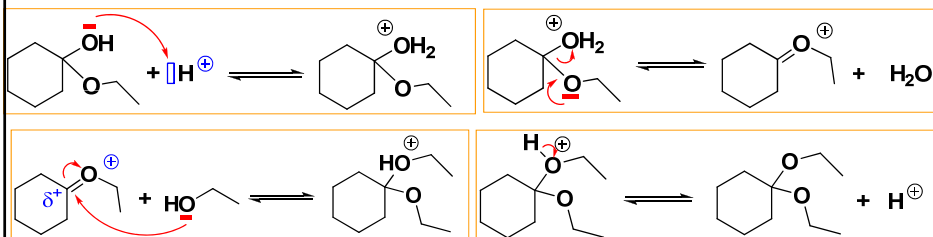
## 5.1 Gem-diols, hémiacétals et acétals

**Acétalisation****Nu = OR**

En présence d'un excès d'alcool on peut assister à une  $S_N1$  d'une seconde molécule d'alcool sur l'hémiacétal pour conduire à une **fonction acétal**



Fonction acétal



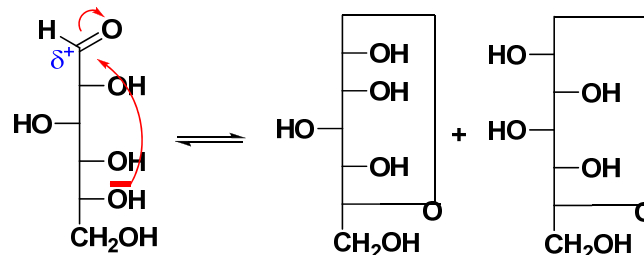
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 5.1 Gem-diols, hémiacétals et acétals



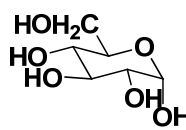
Cette réaction se retrouve en particulier chez les **sucres**. On peut assister à une **hémiacétalisation intramoléculaire**

Exemple du glucose :

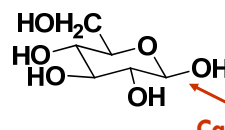


**Mutarotation du glucose** : en solution aqueuse acide les **deux diastéro-isomères** (anomères) sont en équilibre

$\alpha$ -D-glucopyranose       $\beta$ -D-glucopyranose



36%



64%

**Carbone anomérique**



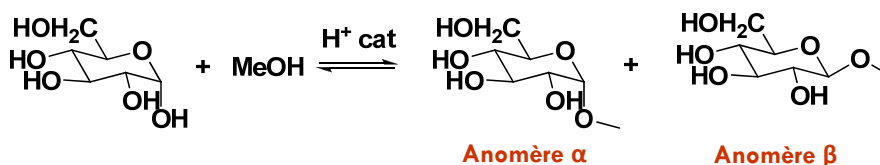
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 5.1 Gem-diols, hémiacétals et acétals



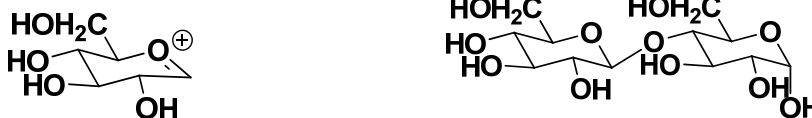
L'**acétalisation** est également rencontrée chez les **sucres** en particulier lors de la formation de **glycosides**.

Exemple du glucose :



La déshydratation conduit à un oxonium plan qui explique la formation des deux anomères :

C'est cette réaction qui explique la **di- puis polymérisation des sucres** :



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

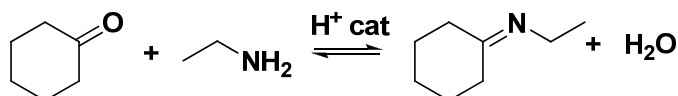
### 5.1 Imines, énamines



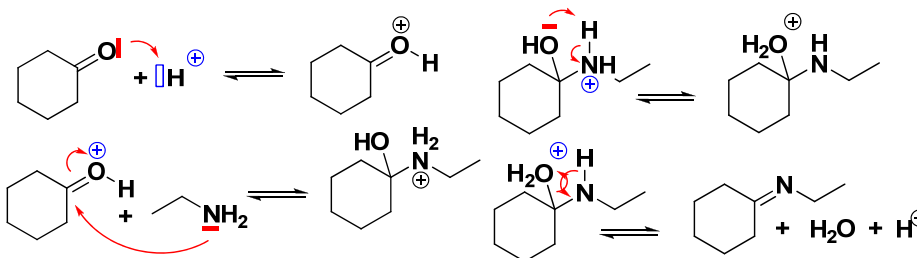
**Condensation avec les amines primaires**

**Nu = NR<sub>2</sub>**

L'addition est dans ce cas suivie d'une élimination d'une molécule d'eau ce qui conduit à la **formation d'imines** (N trivalent).



Là encore cette réaction est **catalysée en milieu acide**.

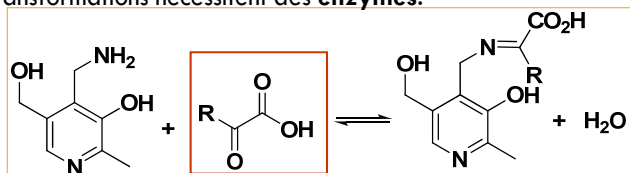


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 5.1 Imines, énamines

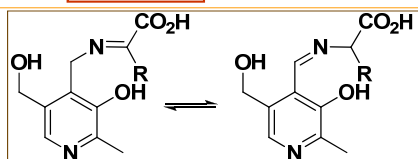


Le **pyridoxal** et la **pyridoxamine** sont des cofacteurs qui aident, dans les milieux biologiques, à **intervertir les groupes carbonyles et les amines primaires**. Ces transformations nécessitent des **enzymes**.

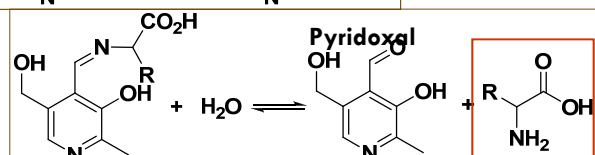


Enzyme:  
Aminotransferase

Pyridoxamine



Tautomérie



Pyridoxal



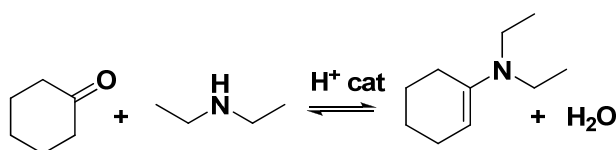
PAES - UFR Médecine - Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 5.1 Imines, énamines

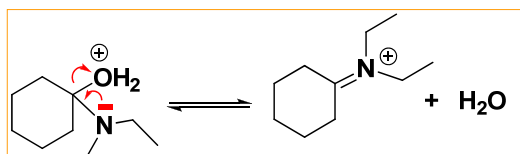


Avec les amines secondaires cette réaction conduit à des **énamines**

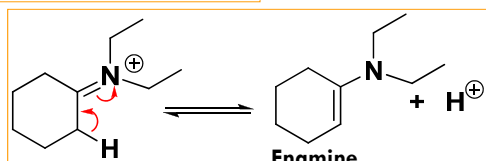
$\text{Nu} = \text{NR}_2$



Seule, l'étape de déshydratation diffère :



Formation d'iminium



Enamine



PAES - UFR Médecine - Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

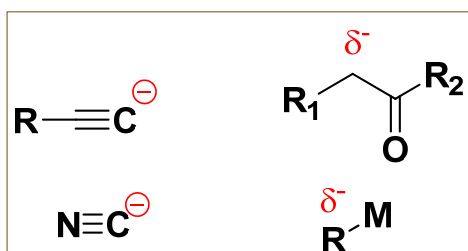
## 5.1 Addition d'un carbone nucléophile



**Nu = C**

Une des réactions les plus importantes et les plus difficiles en chimie organique et en biochimie revient à **créer des liaisons C-C**. Les carbonyles portent souvent le carbone **électrophile**. Il faut donc apporter des carbones **nucléophiles**.

### Les différents carbones nucléophiles



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 5.1 Addition d'un carbone nucléophile

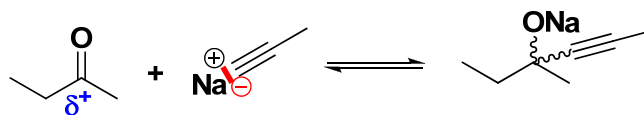


On peut assister à l'addition de C **nucléophiles** sur un carbonyle ce qui conduit à la **formation de liaison C-C** et à l'obtention d'**alcools**.

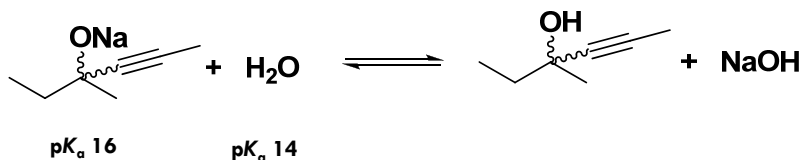
**Nu = C**

### Additions d'alcynures :

**Etape 1 : addition d'alcynures**



**Etape 2 : réaction acide-base**

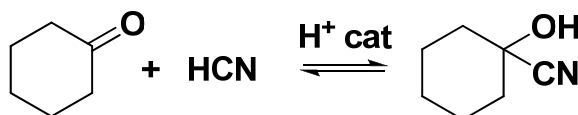


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 5.1 Addition d'un carbone nucléophile



Une réaction très utile en synthèse organique qui permet de créer une liaison C-C est l'addition d'un **ion cyanure nucléophile** sur un groupe carbonyle pour conduire à la formation de **cyanhydrines**



Une **catalyse acide** est également nécessaire comme activation électrophile.

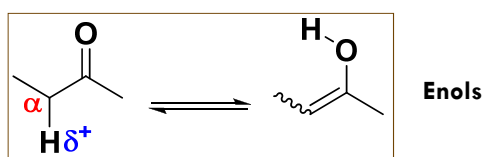


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

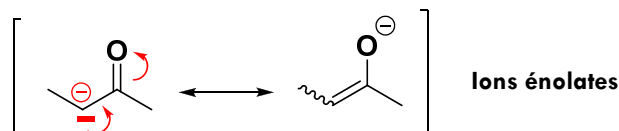
## 5.2 Réactivité en $\alpha$ des carbonyles



La **tautomérie céto-énolique** met en évidence l'**acidité du proton en  $\alpha$**  des fonctions carbonyles.



Si on considère le couple acido-basique associé à ce proton on remarque que la base appelée **énolate** est **stabilisée par mésomérie avec le carbonyle** (alternance n-s- $\pi$ ).



Le  **$pK_a$  des protons en  $\alpha$**  du carbonyle est **voisin de 20**. Il est donc facile de former les ions énolates en présence d'une **base forte peu nucléophile** : LDA,  $t\text{BuOK}$ ...

**On forme ainsi des énolates qui sont carbones nucléophiles !**

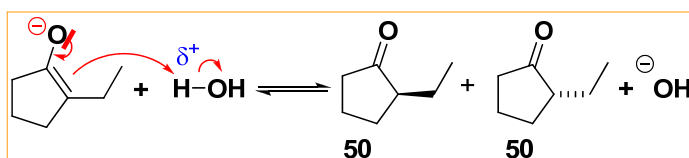
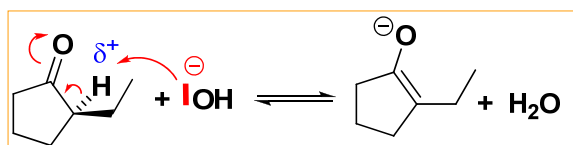
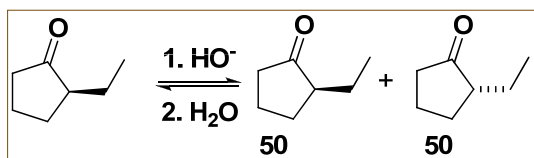


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 5.2 Réactivité en $\alpha$ des carbonyles



Cette acidité des protons en  $\alpha$  des groupes carbonyles est mise en évidence par la **racémisation en  $\alpha$  de ces fonctions en milieu basique** :

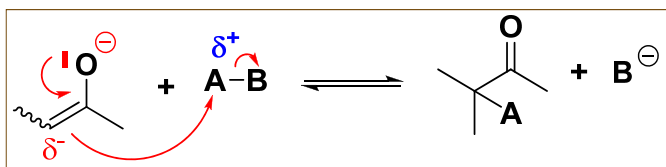


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 5.2 Réactivité en $\alpha$ des carbonyles



Les **énols et énolates** sont des **analogues de doubles liaisons C=C** mais bien plus **riches en électrons** (effet +M de l'oxygène). Ils pourront donc subir de la même façon des **additions électrophiles  $A_E$**  qui seront assistées par le doublet de l'oxygène. Dans le même temps on recrée une liaison C=O donc au bilan  **$S_E$  en  $\alpha$  des carbonyles**. Parmi les deux sites nucléophiles c'est presque toujours le carbone en  $\alpha$  qui est le plus réactif.



Il peut y avoir création d'un carbone asymétrique mais il n'y aura **pas de stéréosélectivité** car l'attaque est équiprobable sur les deux faces de la double liaison C=C de l'énolate.



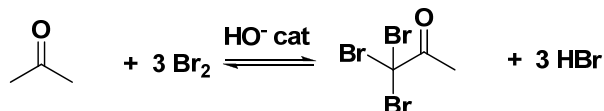
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 5.2 Réactivité en $\alpha$ des carbonyles

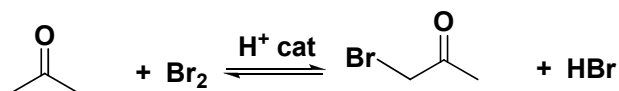


De la même façon que les double liaisons C=C subissent une addition électrophile des dihalogènes comme Br<sub>2</sub>, on pourra assister à une **bromation en  $\alpha$  des cétones** suivants deux mécanismes.

**En milieu basique** : polyaddition



**Par catalyse acide** : monoaddition



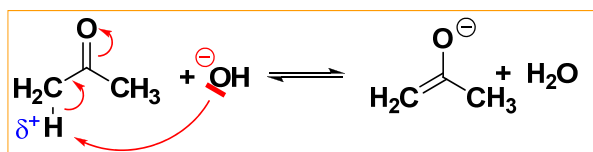
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 5.2 Réactivité en $\alpha$ des carbonyles

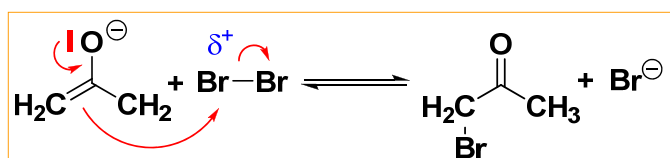


**En milieu basique** : polyaddition

**Etape 1** : réaction acido-basique en  $\alpha$  du carbonyle



**Etape 2** : addition de Br<sub>2</sub> sur l'énolate



**Proton en  $\alpha$  plus acide** : polyaddition



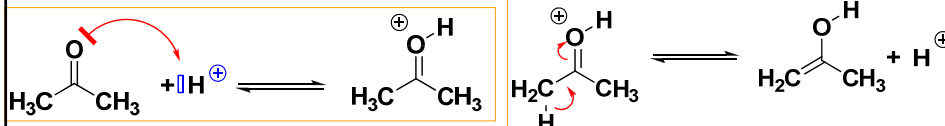
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 5.2 Réactivité en $\alpha$ des carbonyles

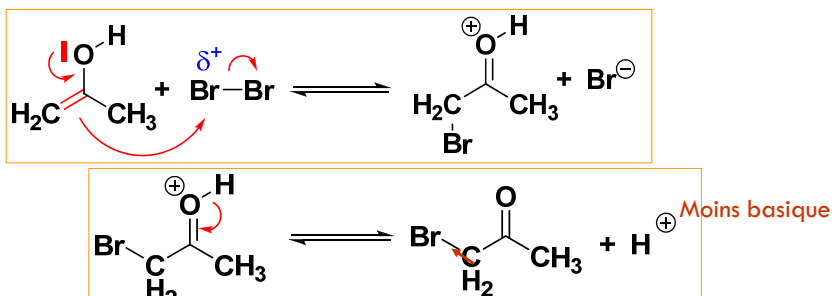


Par catalyse acide : monoaddition

Étapes 1 : tautomérie catalysée par  $H^+$ .



Étapes 2 :  $A_E$  de  $Br_2$  sur l'énol.



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

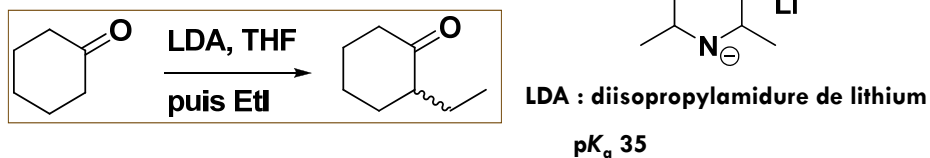
## 5.2 Réactivité en $\alpha$ des carbonyles



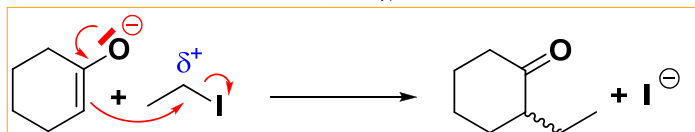
L'acidité du proton en  $\alpha$  des fonctions carbonyles est une façon de créer un **carbone nucléophile  $\delta^-$**

Il est donc possible de créer des liaisons C-C par  $S_N$  sur un carbone électrophile.

**Alkylation en  $\alpha$  des carbonyles :**



Les énolates sont bien plus nucléophiles que les doubles liaisons  $C=C$  correspondant et il est alors facile de substituer un iodure par  $S_N2$  :



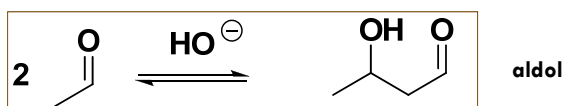
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 5.2 Réactivité en $\alpha$ des carbonyles

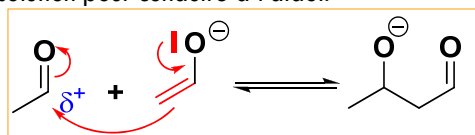


De la même façon, il est possible de créer des liaisons C-C par  $A_N$  sur un carbone électrophile.

**Réaction d'aldolisation / cétoalisation :**



Après formation d'un énolate nucléophile sur la première molécule il y a addition de l'énolate sur le carbone nucléophile de l'aldéhyde de la seconde molécule. L'alcoolate se protone en solution pour conduire à l'aldol.



On peut réaliser cette réaction entre deux aldéhydes (ou cétones) différentes, on appelle cette réaction **aldolisation (ou cétoalisation) croisée**.



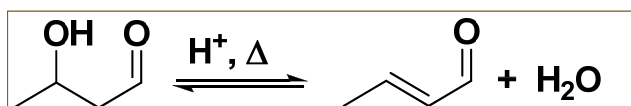
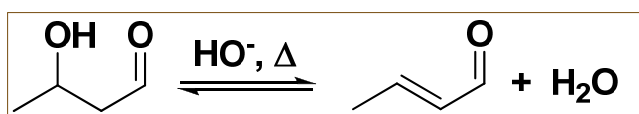
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 5.2 Réactivité en $\alpha$ des carbonyles



En chauffant ensuite le milieu on peut assister à une réaction de **déshydratation** conduisant à un aldéhyde  $\alpha,\beta$  insaturé

Cette réaction peut se faire en catalyse acide ou basique et s'appelle **crotonisation**



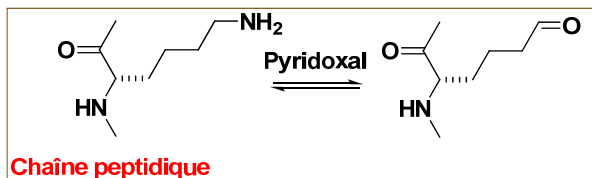
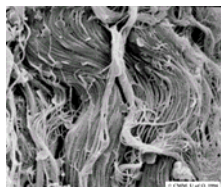
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 5.2 Réactivité en $\alpha$ des carbonyles

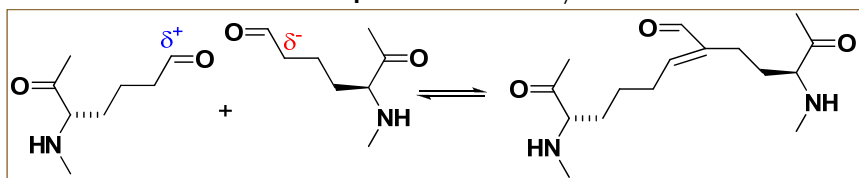


Cette réaction d'aldolisation est omniprésente dans les systèmes biologiques et permet d'expliquer entre autres les **entrecroisements du collagène** :

**Etape 1** : transformation amine / aldéhyde



**Etapes 2** : aldolisation / crotonisation



Une deshydratase permet d'éliminer l'eau et de créer l'énone

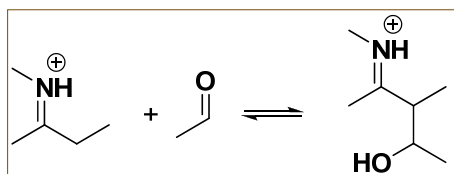
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011



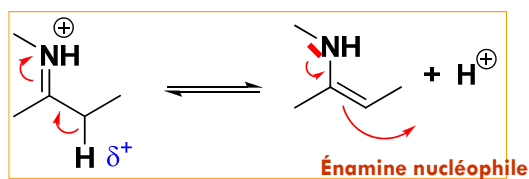
## 5.2 Réactivité en $\alpha$ des carbonyles



On observe le **même genre de réactivité** (encore plus élevée) en  $\alpha$  des imines ou mieux des **iminiums**.



Cet excès de réactivité vient de l'acidité plus importante du proton en  $\alpha$  de ces fonctions. On passe intermédiairement par une **forme énamine très réactive (nucléophile)**.



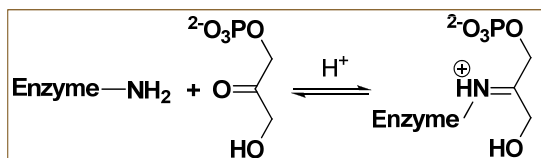
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 5.2 Réactivité en $\alpha$ des carbonyles

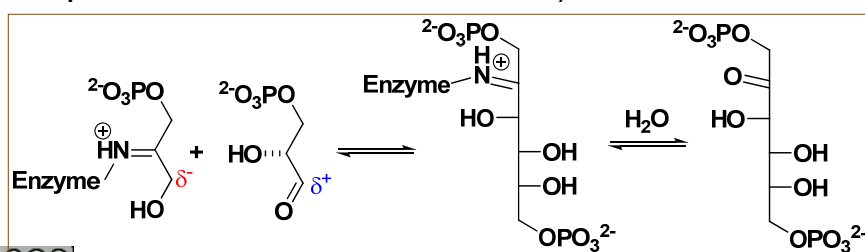


La biosynthèse des glucides fait intervenir des réactions d'aldolisation croisée catalysées par des enzymes **aldolases** :

**Etape 1** : formation d'iminium



**Etape 2** : cétoalisation entre un iminium et un aldéhyde

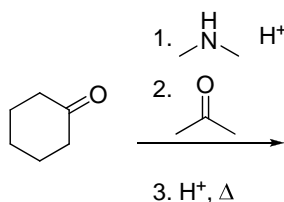
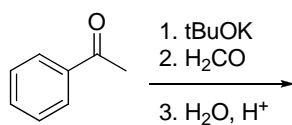


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 5.2 Réactivité en $\alpha$ des carbonyles



Donner les produits formés par les réactions suivantes :



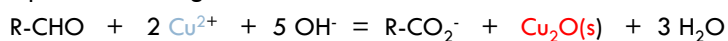
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 5.3 Oxydation des carbonyles

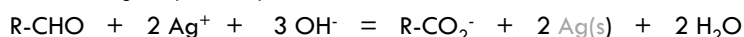


Les aldéhydes sont des fonctions réductrices qui tendent à s'oxyder facilement en présence d'oxydant doux :

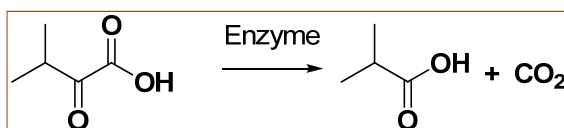
Test liqueur de **Fehling** :



Test miroir d'argent (**Tollens**) :



Les fonctions cétones sont elles beaucoup plus stables vis-à-vis d'une oxydation sauf quand elles sont placées en  $\alpha$  de fonctions acides carboxyliques où elles peuvent s'oxyder en acides carboxyliques par décarboxylation



**Enzymes et cofacteurs:**  
**Complexe pyruvate**  
**deshydrogénase**

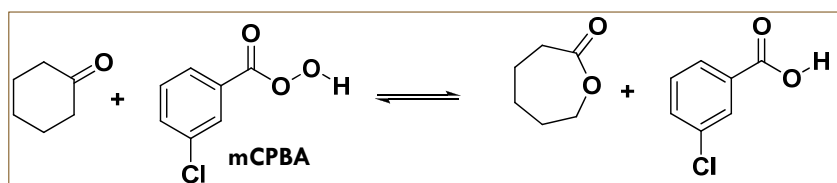


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

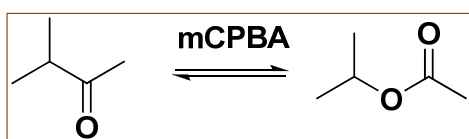
### 5.3 Oxydation des carbonyles



Les fonctions aldéhydes et cétones peuvent également être transformés en esters par action des peracides ou peroxydes. C'est la **réaction de Bayer Villiger**



Dans le cas où la cétone est dissymétrique il y a **régiosélectivité** dans l'oxydation et l'oxygène se place du côté du carbone le plus substitué :

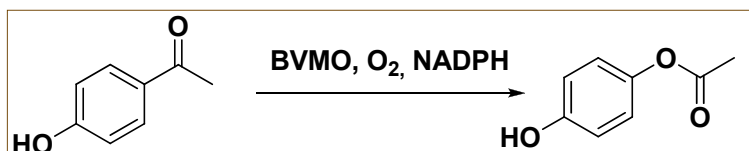


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 5.3 Oxydation des carbonyles



Cette réaction est présente dans le métabolisme de nombreux organismes en particulier microbiens. Elle est catalysée par une enzyme : **Bayer-Villiger mono-oxygénase** et fait partie du métabolisme de détoxification des composés aromatiques.



Dans ce cas c'est le **dioxygène** qui remplace le peracide comme **oxydant**.

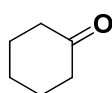


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 5.3 Oxydation des carbonyles



Donner les produits majoritaire des réactions suivantes :

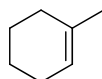


1. NaCCH
  2. H<sub>2</sub>O
- 

3. H<sub>2</sub>, Pd en excès



1. CrO<sub>3</sub>, pyridine
  2. (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH, H<sup>+</sup> cat
- 
3. NaBH<sub>4</sub>



1. OsO<sub>4</sub>
- 
2. Zn/HCl
  3. K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, H<sup>+</sup>
  4. OHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, H<sup>+</sup> cat

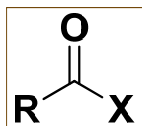


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 6 Les dérivés d'acide



Il s'agit encore de dérivés carbonylés mais qui **possèdent un groupe partant X sur le même carbone.**

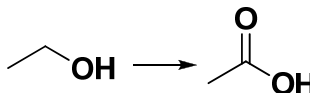


- X = O-H : **acide carboxylique**
- X = O-R avec R alkyl : **ester**
- X = O-CO-R : **anhydride d'acide**
- X = Cl : **chlorure d'acyle**
- X = NRR' : **amide**
- X = SR : **thioester**

Le carbone de la fonction carbonyle possède dans ce type de composé **3 liaisons avec un hétéroatome.** C'est pour cette raison qu'on regroupera également la réactivité des **nitriles : -CN.**

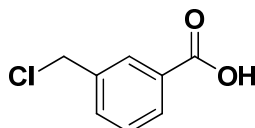
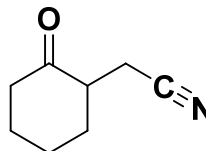
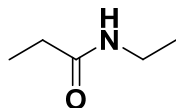
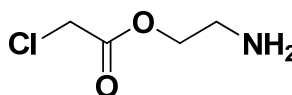
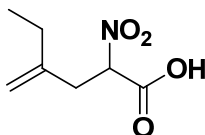
Les acides sont omniprésents dans la nature et dans les processus biochimiques.

Exemple du vin qui tourne au vinaigre :



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 6 Les dérivés d'acide

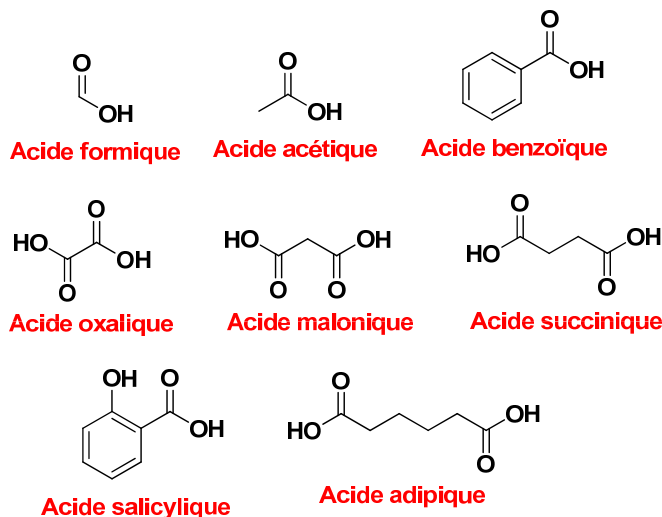


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 6 Les dérivés d'acide



De nombreux noms d'acides carboxyliques simples sont des **noms triviaux** largement utilisés.



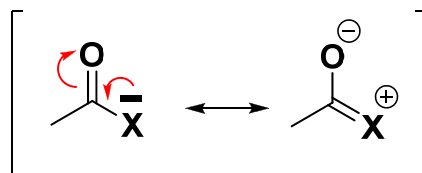
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 6 Les dérivés d'acide



D'un point de vue de la structure de ces fonctions elles ont beaucoup de points en commun.

**X possède un doublet non liant qui se délocalise sur la fonction carbonyle par alternance n-σ-π.**



En conséquence **X est hybridé  $sp^2$**  et le **doublet non liant est dans une orbitale p pure qui est délocalisée**. La géométrie autour de X est donc plane et **X perd de sa nucléophilie et basicité. (L'azote d'un amide est moins basique qu'une amine)**

Dans le cas où  $X = OH$  on explique ainsi l'**acidité de  $-CO_2H$  ( $pK_a$  5)** et la faible nucléophilie de  $-CO_2^-$ .

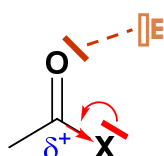


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 6 Réactivité des dérivés d'acide



Mis à part le caractère **acide de Brønsted des acides carboxyliques** la réactivité essentielle des dérivés d'acide est liée au **caractère électrophile du carbone de la fonction**.



Pour ces additions nucléophiles  $A_N$  on pourra encore avoir **activation électrophile du carbonyle** par l'ajout d'un acide de Lewis

L'effet électronique de X sur le carbonyle sera double :

- **Effet -I** car X plus électronégatif (activant)
- **Effet +M** car doublet non liant délocalisé (désactivant).

Suivant la force de ces deux effets on aura une **réactivité supérieure ou inférieure à celle des carbonyles simples** :

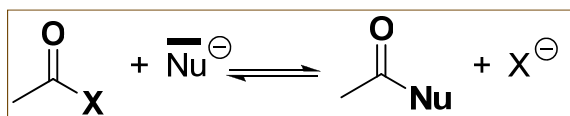


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 6.1 $A_N/E$ sur dérivés d'acide

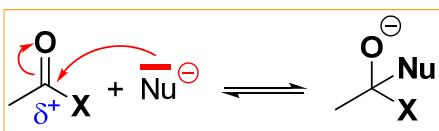


La grande différence de réactivité entre la fonction carbonyle et les dérivés d'acide tient à la **présence du groupe partant X**. Il rend possible une élimination après l'addition nucléophile. Le bilan est une **substitution nucléophile  $S_N$  sur le carbone saturé**

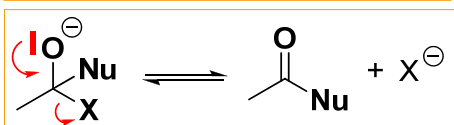


**Mécanisme général.**

**Etape 1 :  $A_N$**



**Etape 2 : E**



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

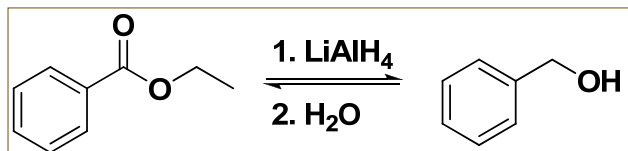
6.1 A<sub>N</sub>/E sur dérivés d'acide

Là encore la **réduction des dérivés d'acide** passera par l'utilisation d'**hydrures**.

**LiAlH<sub>4</sub> sera utilisé pour réduire complètement les acides carboxyliques, esters, anhydrides et thioesters en alcool.** On ne s'arrêtera pas au stade de l'aldéhyde.

NaBH<sub>4</sub> sera trop peu réactif pour ces dérivés.

Nu<sup>-</sup> = H<sup>-</sup>



Le mécanisme passe par une étape d'addition / élimination d'un hydrure sur le carbone de l'ester pour conduire à un **aldéhyde**. **Un autre hydrure réduit dans un second temps l'aldéhyde en alcoolate**. L'hydrolyse de la liaison O-Al est enfin réalisée pour conduire à l'alcool primaire.

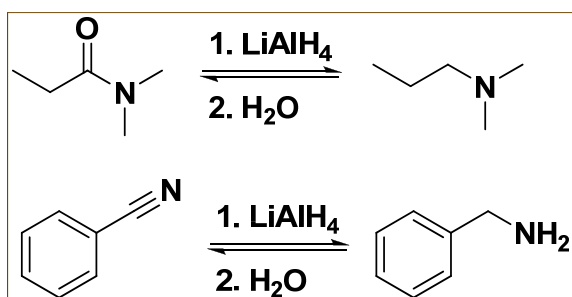


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

6.1 A<sub>N</sub>/E sur dérivés d'acide

La **réduction des amides et des nitriles par LiAlH<sub>4</sub> conduit elle à des amines**. Le groupe X<sup>-</sup> n'est pas éliminé dans ce cas.

Nu<sup>-</sup> = H<sup>-</sup>

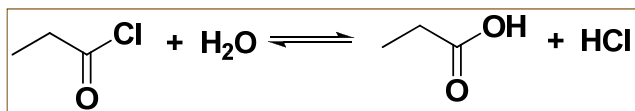


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

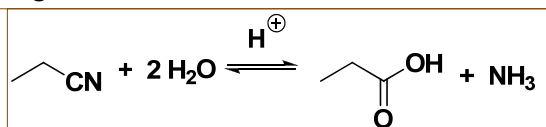
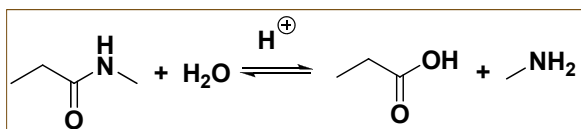
6.1 A<sub>N</sub>/E sur dérivés d'acide

Les acides carboxyliques peuvent être obtenus par **hydrolyse des chlorures d'acyle** ou des **anhydrides d'acide** suivant ce mécanisme.

Nu = OH



Dans le cas des esters, amides et des nitriles il est nécessaire d'utiliser une catalyse acide.



Dans le milieu biologique l'hydrolyse des fonctions amides nécessite des



Hydroclases.

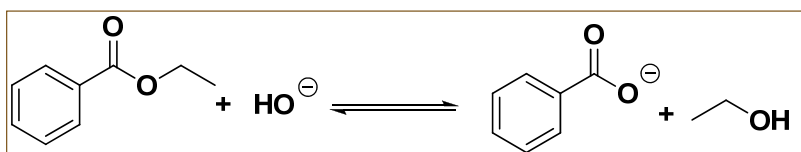
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

6.1 A<sub>N</sub>/E sur dérivés d'acide

L'hydrolyse de toutes ces fonctions peut également se faire en milieu basique par **augmentation du caractère nucléophile**

Nu = OH

Exemple de la **saponification des esters** :



Cette hydrolyse basique peut également être effectuée sur les thioesters et sur les amides.

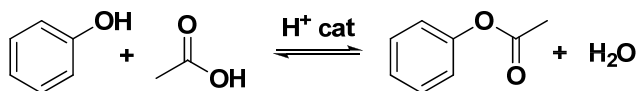


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

6.1 A<sub>N</sub>/E sur dérivés d'acide

Il est possible de **synthétiser les esters** à partir des acides carboxyliques : c'est la réaction **d'estérification**.

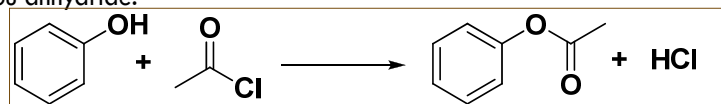
Nu = OR



Dans ce cas une **catalyse acide est nécessaire** ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ).

Cette réaction est renversible et conduit à un équilibre où l'ester n'est pas toujours le produit le plus stable.

Pour déplacer l'équilibre il est donc nécessaire de mettre l'alcool en excès, d'enlever l'eau (desséchant) ou de prendre un autre dérivé d'acide plus réactif : chlorure d'acyle ou anhydride.

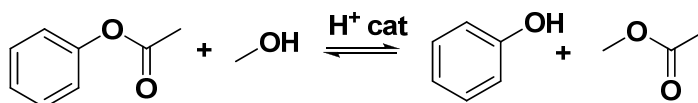


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

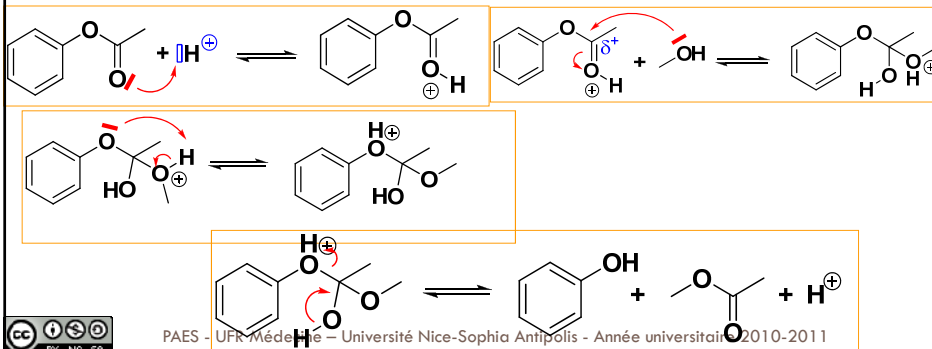
6.1 A<sub>N</sub>/E sur dérivés d'acide

Lorsqu'un ester est placé en condition acide en présence d'un alcool il peut subir une réaction de **transestérification**.

Nu = OR



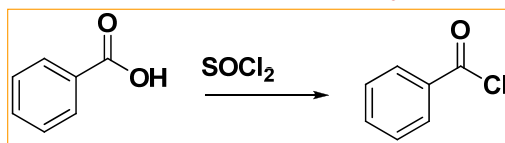
Mécanisme :



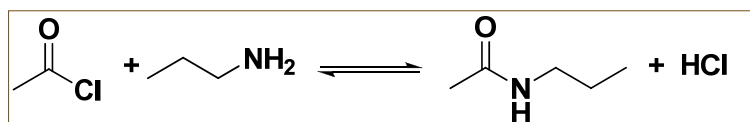
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

6.1 A<sub>N</sub>/E sur dérivés d'acide

La **synthèse des chlorures d'acyle** est effectuée par action d'agents halogénants sur les acides carboxyliques correspondant: **SOCl<sub>2</sub>, PCl<sub>3</sub>** Nu = Cl et NR<sub>2</sub>



Il est souvent préférable d'utiliser les chlorures d'acyle pour des réactions d'estérification ou d'amidification, car la S<sub>N</sub> libère ensuite du HCl ce qui permet de déplacer l'équilibre



On rajoute parfois une base (pyridine) pour piéger l'acide formé

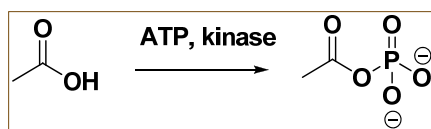


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

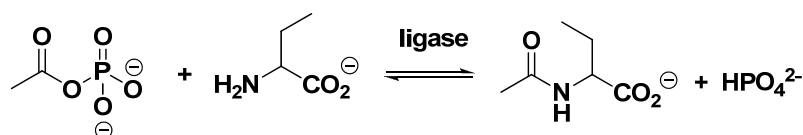
6.1 A<sub>N</sub>/E sur dérivés d'acide

Dans les systèmes biologiques cette activation est souvent réalisée par une **phosphorylation** ce qui rend le -OH bon groupe partant. Nu = NR<sub>2</sub>

L'enzyme est une **kinase** et le donneur de phosphate l'**ATP**.



Ensuite on peut aisément réaliser des réaction d'amidification ou d'estérification ou encore de formation de thioesters par l'intermédiaire de **ligases**.

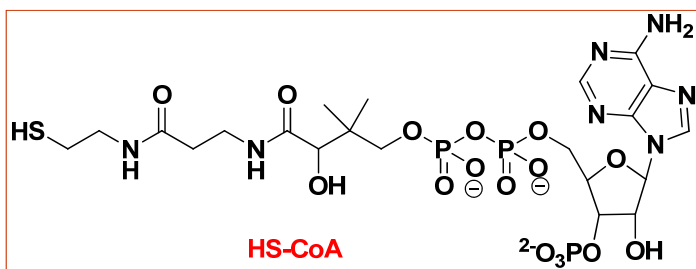


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 6.1 A<sub>N</sub>/E sur dérivés d'acide



En milieu biologique un thiol, le **HS-coenzyme A**, joue un rôle de tout premier plan dans le métabolisme. Il sert de **transporteur de groupe acyle** dans de très nombreuses réactions enzymatiques.



$$pK_a (\text{HS-CoA} / \text{-S-CoA}) = 8$$

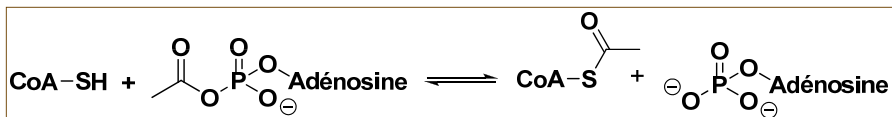


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

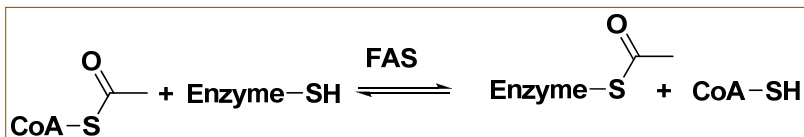
### 6.1 A<sub>N</sub>/E sur dérivés d'acide



Le **soufre est donc très nucléophile** à pH physiologique. Il peut conduire à des réaction de thioestérification sur un acide activé. Nu = SR



Une fois l'acétyle fixé sur CoA-SH il est redistribué sur une enzyme pour conduire à l'élongation de chaînes en particulier dans la **biosynthèse des acides gras**. L'enzyme catalysant cette transestérification est une Fatty Acid Synthase (FAS) ou PolyKetide Synthase (PKS).

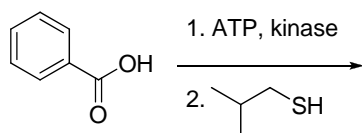
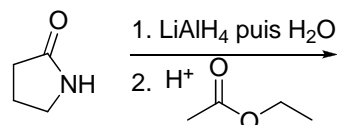
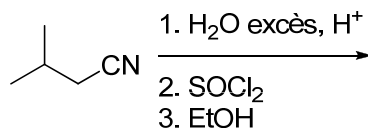


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 6.1 A<sub>N</sub>/E sur dérivés d'acide



Donner les produits formés lors des réactions suivantes :



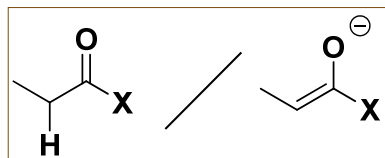
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 6.2 Réactivité en $\alpha$ de CO-X



Tout comme pour les aldéhydes et les cétones la position en  $\alpha$  des dérivés d'acide possède une réactivité particulière : les **protons en  $\alpha$  sont particulièrement acides** à cause de la stabilisation par mésomérie de la forme basique (sauf acides carboxyliques)

$\text{pK}_a$  environ 25  
(moins acide que cétones)



On forme également des énolates avec des bases fortes.

Ces énolates sont très réactifs et **nucléophiles**. On observera la même réactivité que pour les aldéhydes et cétones.

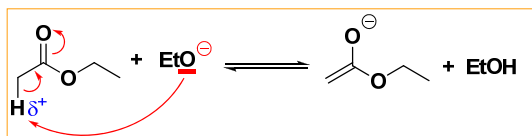
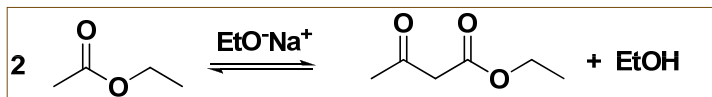


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

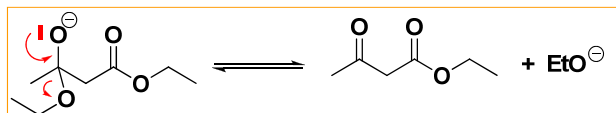
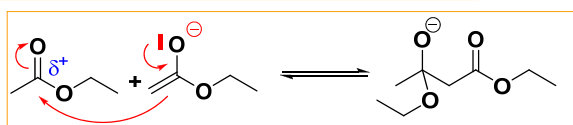
## 6.2 Réactivité en $\alpha$ de CO-X



Une réactivité particulièrement importante est liée à l'addition nucléophile de ces énolates sur d'autres dérivés d'acide : il s'agit de la **condensation de Claisen**.



C'est l'équivalent de l'aldolisation pour les aldéhydes

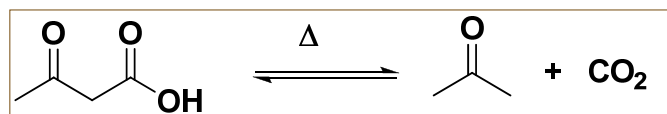


PAES - UFR Médecine - Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

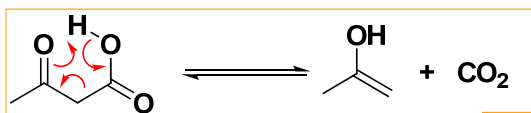
## 6.2 Réactivité en $\alpha$ de CO-X



Cette réaction permet de former des  **$\beta$ -cétocétors**. en milieu acide ou basique Les  $\beta$ -cétocétors carboxyliques correspondant sont des espèces très réactives puisqu'elles peuvent subir des réactions de **décarboxylation** par un simple chauffage.



Le **mécanisme** fait intervenir un état de transition à 6 centres très favorable en milieu acide :



Puis tautomérie

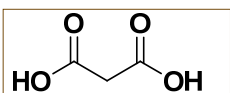


PAES - UFR Médecine - Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 6.2 Réactivité en $\alpha$ de CO-X



Cette réactivité est observée dans la **biosynthèse des acides gras et autres polycétides**. La condensation de Claisen fait dans ce cas intervenir des thioesters et est déclenchée par une décarboxylation en milieu basique.

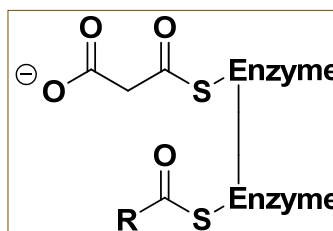


Acide malonique

L'espèce réactive est un **thioester malonique** très réactif.

Une chaîne R est fixée sur un complexe enzymatique par une fonction **thioester**.

Le **thioester malonique**, par une réaction de **décarboxylation / condensation**, permet d'allonger la chaîne de  $\text{CH}_2\text{-CO}$

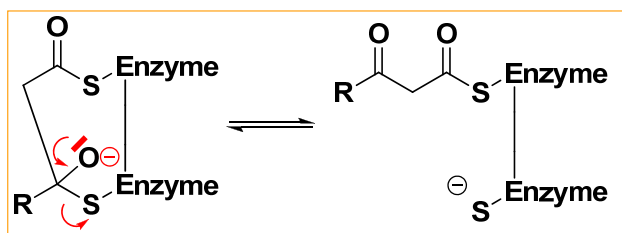
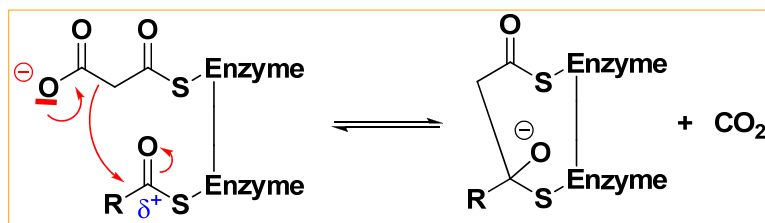


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 6.2 Réactivité en $\alpha$ de CO-X



La réaction de condensation permet l'élongation de la chaîne pour conduire à des  **$\beta$ -polycétides puis à des acides gras** par des étapes de réduction des fonctions cétones

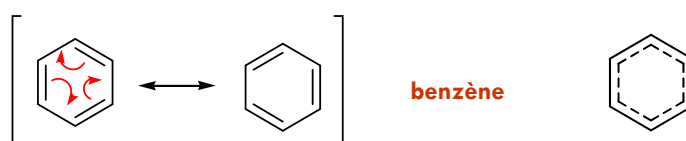


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 7.1 L'aromaticité et sa réactivité



Au début du XIX<sup>ème</sup> siècle les rues des grandes villes étaient éclairées par la combustion d'huile de graisse de baleine. Les études de la substance qui permettait cette combustion ont commencé en 1825 par Faraday. Ce n'est qu'un siècle plus tard que la structure du **benzène** a été prouvée :



**Forme réelle ou hybride de résonance**

La structure possède un système de **6 électrons  $\pi$  complètement délocalisés**.

Cette structure particulière lui confère en conséquence une réactivité particulière.

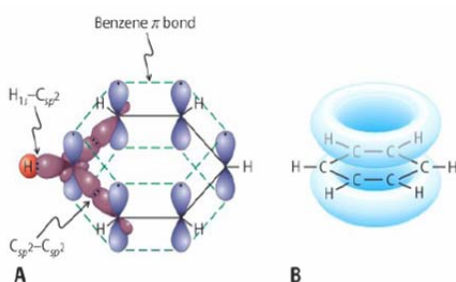


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 7.1 L'aromaticité et sa réactivité

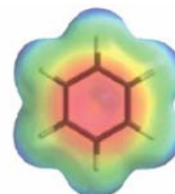


La molécule est apparue **complètement symétrique avec 6 liaisons de longueur identique** : 1,39 Å comprise entre une liaison simple et une liaison double.



**Chaque atome de carbone apparaît hybridé  $sp^2$**  et chaque orbitale p se recouvre avec ses voisines ce qui constitue un **nuage d'électrons  $\pi$  dans un même plan**.

Tout comme pour les doubles liaisons C=C le cycle est d'un point de vue électronique **nucléophile**

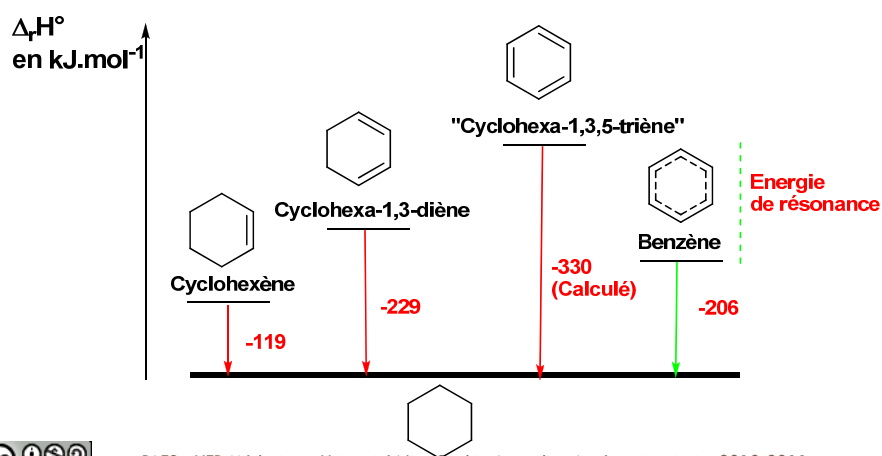


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Anr

## 7.1 L'aromaticité et sa réactivité



Ces propriétés lui confèrent une **stabilité** supérieure à des systèmes conjugués classiques.  
 Pour comparer ces stabilités on a mesuré les chaleurs d'hydrogénation des divers composés ci-dessous :

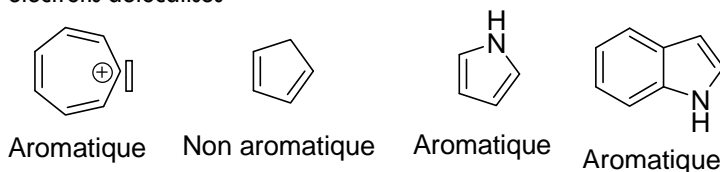


## 7.1 L'aromaticité et sa réactivité

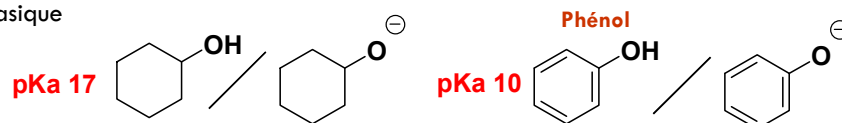


Cette énergie de résonance est commune à tous les **dérivés qualifiés d'aromatiques** qui respectent les conditions suivantes définies par Hückel:

- Molécule cyclique ou polycyclique
- Molécule plane
- $4n+2$  électrons délocalisés



Ces propriétés ont des **conséquences sur les  $pK_a$**  de certains couples acido / basique

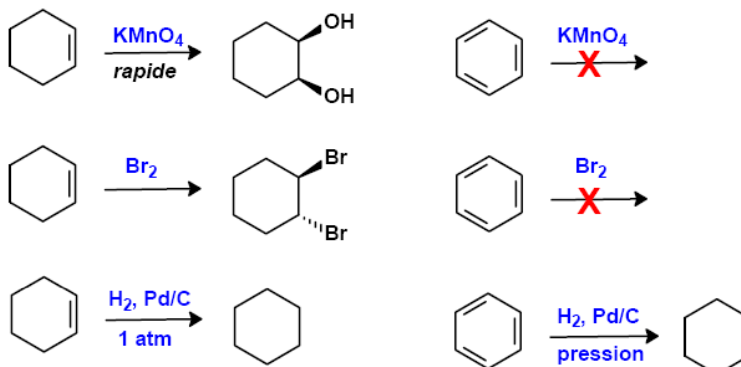


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis – Année universitaire 2010-2011

## 7.1 L'aromaticité et sa réactivité



Même si le centre du cycle est riche en électron les composés aromatiques s'avèrent être **très peu réactifs** :



Les réactions et les chemins réactionnels seront donc différents de ceux observés pour les insaturations C=C.

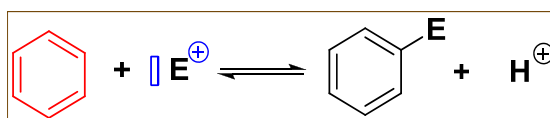


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

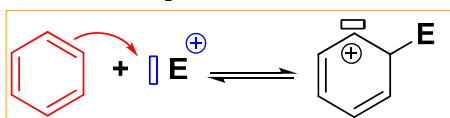
## 7.2 La substitution nucléophile aromatique



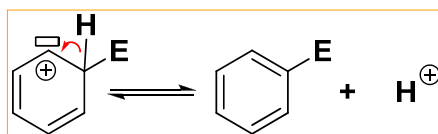
L'essentiel de la réactivité concernera les **réactions de Substitution Electrophile Aromatique ou S<sub>E</sub>Ar** dont le schéma et le mécanisme général sont donnés ci-dessous. Equation-bilan :



**Etape 1 : Addition Electrophile A<sub>E</sub>**



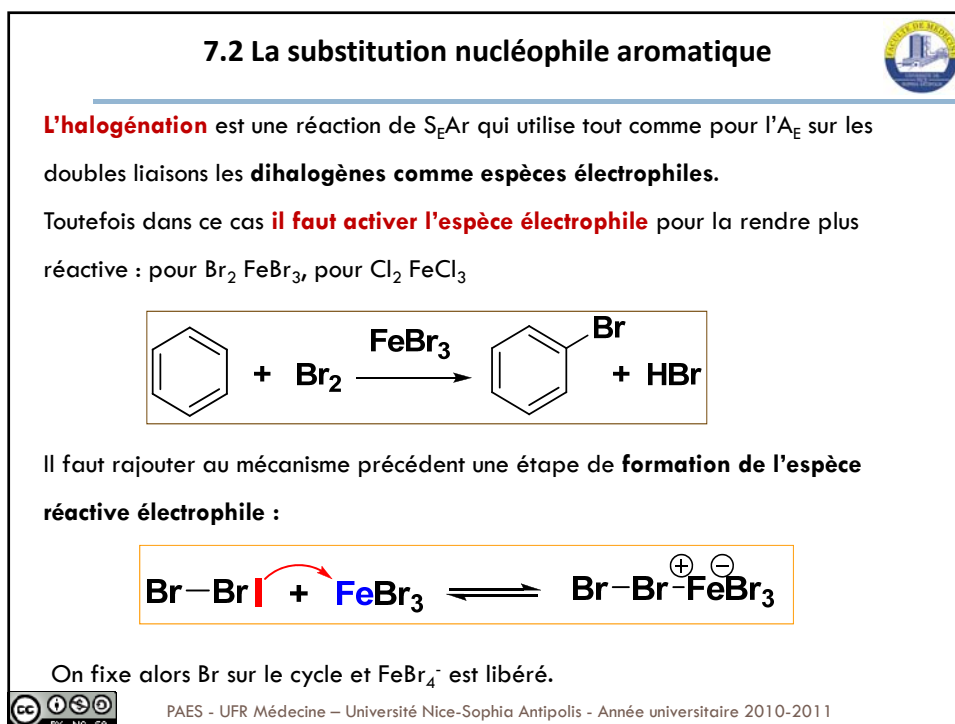
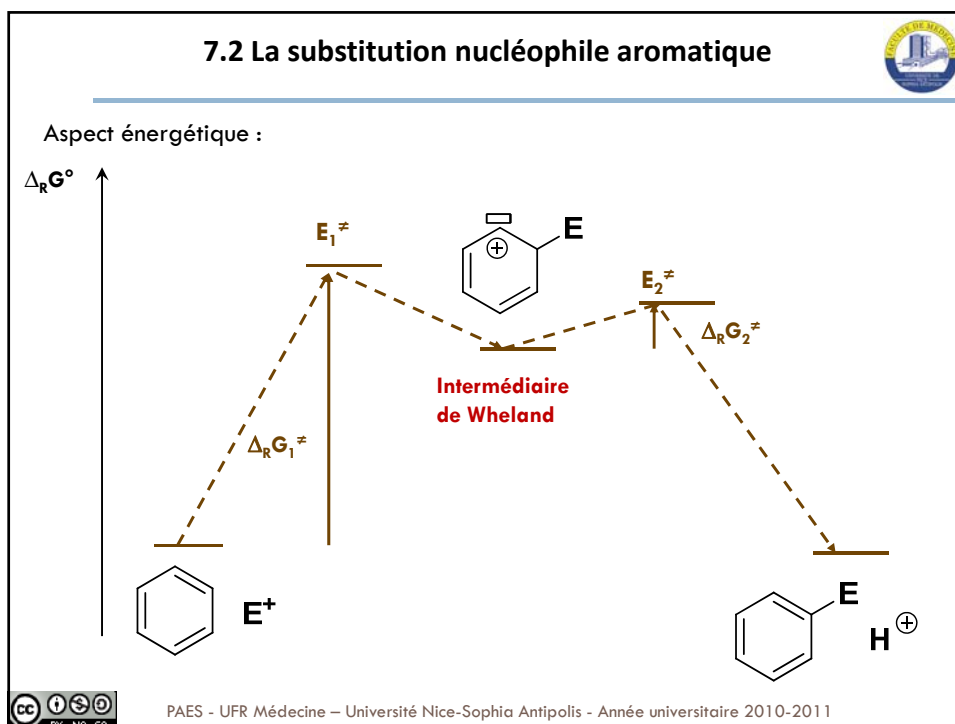
**Etape 2 : Elimination de H<sup>+</sup>**



**Retour aromaticité**



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

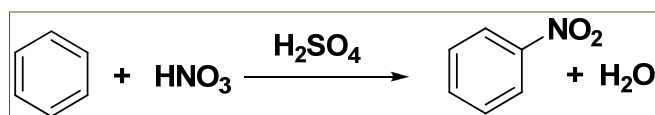


## 7.2 La substitution nucléophile aromatique

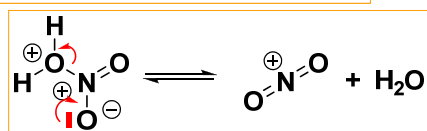
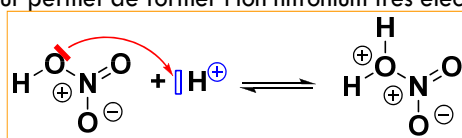


**La nitration** permet de fixer un groupe nitro  $\text{-NO}_2$  sur un cycle aromatique.

Dans ce cas l'espèce électrophile est l'ion nitronium  $\text{NO}_2^+$ . La réaction nécessite aussi l'emploi d'un catalyseur ici  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .



Le catalyseur permet de former l'ion nitronium très électrophile.

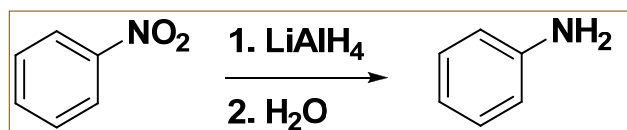


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis – Année universitaire 2010-2011

## 7.2 La substitution nucléophile aromatique



Tout comme les fonctions carbonyles le **groupe nitro peut être réduit en amine**, en particulier par les hydrures tels que  $\text{LiAlH}_4$  :



On forme une espèce très importante en chimie des colorants en particulier :

**l'aniline.**

L'azote de l'aniline est peu basique car son doublet non liant est stabilisé par mésomérie.

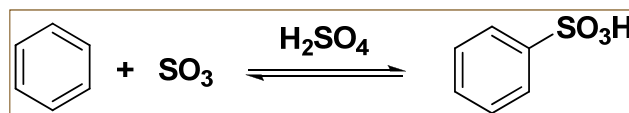


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis – Année universitaire 2010-2011

## 7.2 La substitution nucléophile aromatique

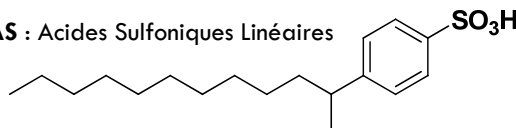


La réaction de **sulfonation** des cycles aromatiques permet de créer des acides sulfoniques aromatiques  $-\text{SO}_3\text{H}$ . C'est la seule réaction  $\text{S}_\text{E}\text{Ar}$  qui est **renversible** et purement sous **contrôle thermodynamique**. On utilise l'acide sulfurique fumant ou **oléum** ( $\text{SO}_3$  dans  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) pour réaliser la réaction.



Le groupe sulfonique peut être introduit pour protéger une position sur le cycle car on peut renverser la réaction en présence d'eau.

Parmi les applications de ces composés on peut citer l'utilisation en tant que **détergents des LAS** : Acides Sulfoniques Linéaires

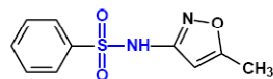


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

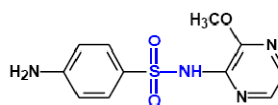
## 7.2 La substitution nucléophile aromatique



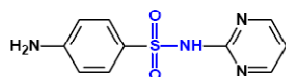
Les acides sulfoniques sont également à l'origine de la formation de **sulfonamides** aux propriétés thérapeutiques par le **même type de réactions qu'avec les dérivés d'acide**. Ces composés bloquent la biosynthèse de l'acide folique chez les microorganismes.



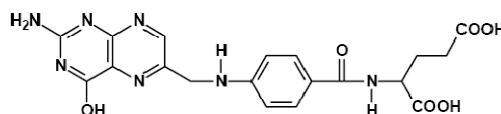
Sulfaméthoxazole (gantanol)  
antibactérien, traitement des infections urinaires



Sulfalène (Kelfizina)  
antiparasitaire



Sulfadiazine  
agent anti-malaria



acide folique



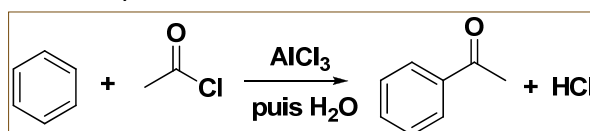
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011



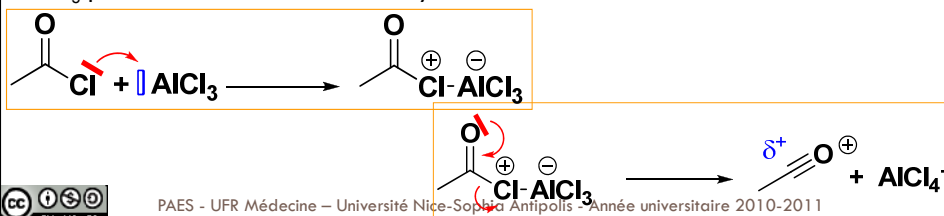
## 7.2 La substitution nucléophile aromatique



Le second type de réaction de  $S_EAr$  qui permet **de former une liaison C-C** est la réaction **d'acylation de Friedel-Crafts**. Dans ce cas l'espèce électrophile est l'ion **acylium  $R-C\equiv O^+$** . Elle est formée à partir de chlorures d'acyle. La présence de  **$AlCl_3$  est également nécessaire** dans ce cas, mais il faut le placer **en excès** car il se complexe avec le carbonyle formé.



$AlCl_3$  permet la formation de l'ion acylium



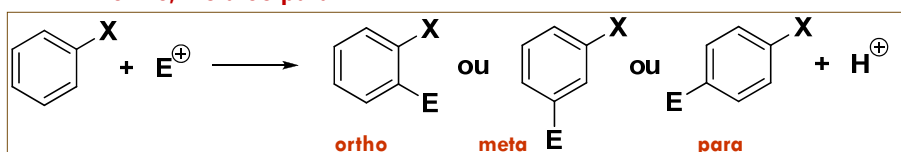
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 7.3 La polysubstitution aromatique



En présence d'un substituant sur le noyau aromatique **trois orientations sont possibles lors d'une nouvelle  $S_EAr$**  :

**ortho, meta ou para**



La **régiosélectivité** de la réaction va être guidée par la nature du substituant X :

- Effets électroniques M et I
- Encombrement stérique

La nature de X va également **accélérer ou ralentir la réaction** de substitution :

- X électronique donneur : **activant**
- X électronique accepteur : **désactivant**



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 7.3 La polysubstitution aromatique



Pour savoir si un groupe  $-X$  est donneur (activant) ou accepteur (desactivant) d'électrons il faudra comparer la vitesse de la  $S_EAr$  par rapport à celle du benzène.

Exemple des vitesses relatives de nitration pour  $-X =$

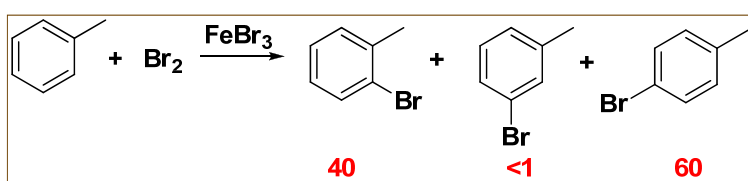


vitesse 1000 25 1 0,033 0,0037  $2,6 \cdot 10^{-5}$   $6 \cdot 10^{-8}$

Activants

Désactivants

La réaction de bromation sur le toluène donne les résultats suivants :



La **régiosélectivité** de la réaction sur le toluène avec  $\text{CH}_3$  donneur d'électrons correspond à une formation des composés **ortho et para** exclusivement.



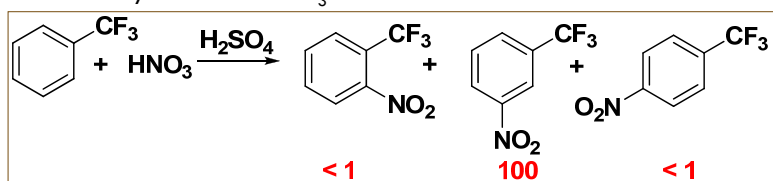
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 7.3 La polysubstitution aromatique

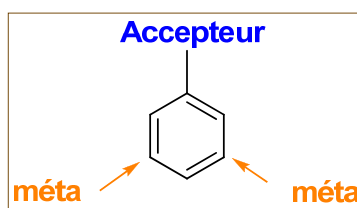
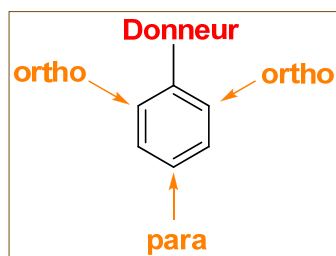


Les réactions de sulfonation, alkylation ... donnent le même résultat pour la

Régiosélectivité observe une **régiosélectivité en méta** lorsque la réaction est effectuée sur le trifluorométhylbenzène car  $\text{CF}_3$  est **attracteur d'électrons**



BILAN



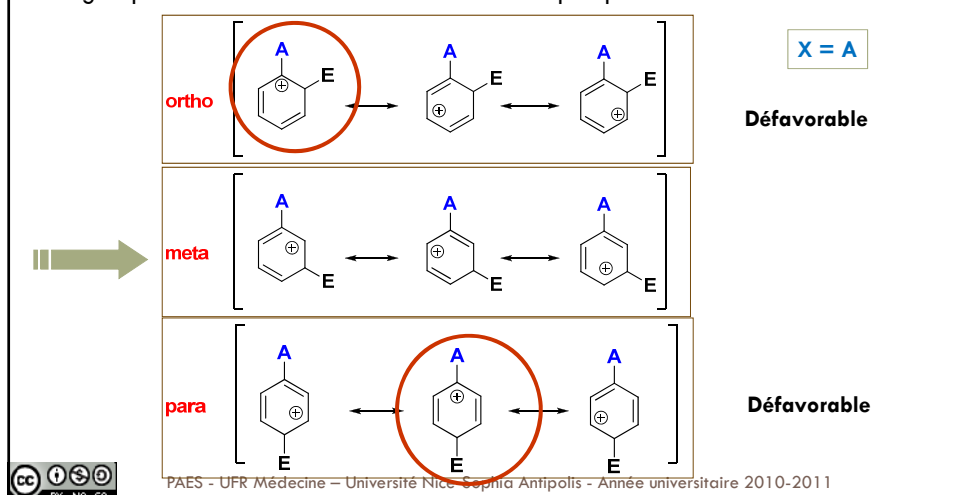
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 7.3 La polysubstitution aromatique



Cette réaction de  $S_EAr$  est purement sous contrôle cinétique dans la plupart des cas.

La régiosélectivité est donc déduite du postulat de Hammond et du niveau énergétique des différents intermédiaires cationiques possibles.

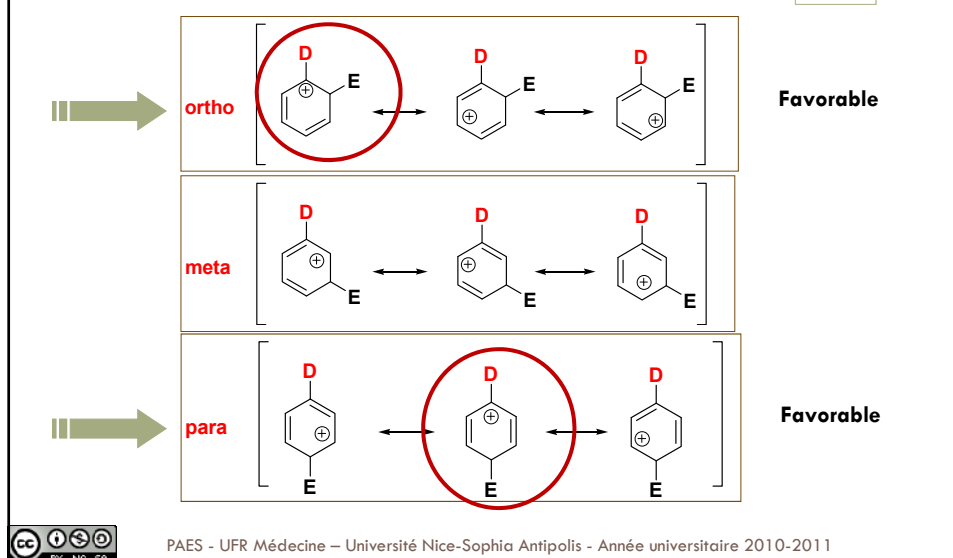


### 7.3 La polysubstitution aromatique



Dans le cas de groupes électrodonneurs D :

**X = D**



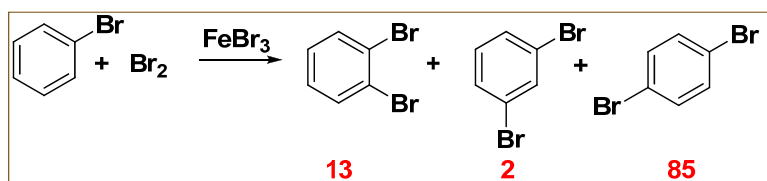
### 7.3 La polysubstitution aromatique



On observe que tous **les groupes donneurs donc activants orientent en ortho/para** alors que **les groupes attracteurs désactivants orientent en meta.**

Les **substituants halogénés sont une exception à cette règle.** On observe en effet que ces substituants possèdent des effets +M et -I. Toutefois **l'effet -I l'emporte** exceptionnellement dans ce cas et la réactivité du cycle en  $S_EAr$  est donc diminuée.

**Ils orientent quand même en ortho/para à cause de l'effet +M.**



Il est à noter ici **que l'encombrement stérique joue un rôle important** et oriente plutôt en para par rapport à l'ortho **sauf pour les phénols (ortho majoritaire)**



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 7.3 La polysubstitution aromatique



L'orientation par les différents substituants pour la  $S_EAr$  peut donc se résumer avec les règles de Holleman suivantes :

#### Orienteurs ortho/para

#### Orienteurs meta

#### Activants modérés et forts

**-NR<sub>2</sub> -OR (ortho)**

#### Désactivants forts

**-NO<sub>2</sub> -CF<sub>3</sub> -N<sup>+</sup>R<sub>3</sub>**

#### Activants faibles

**-R -Ar**

**-CO<sub>2</sub>R -COR**

#### Désactivants faibles

**-SO<sub>3</sub>H -CN**

**-F -Cl -Br -I**

**Si plusieurs substituants au départ : le plus activant oriente !!!**



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 7 Exercices



Donner les produits majoritaires des réactions suivantes :

