

UE 1 : Chimie Organique

PACES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2015-2016

S. AZOULAY

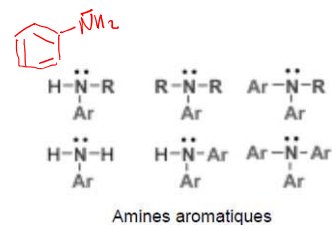
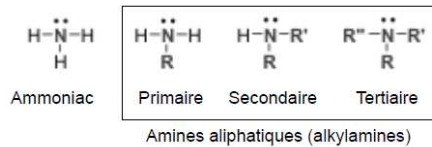
La réactivité en chimie organique

2

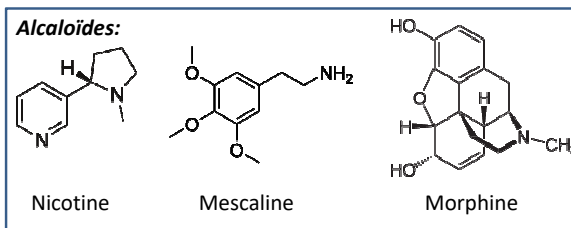
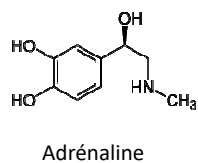
Les amines

Les amines peuvent être formellement considérées comme des dérivés de l'ammoniac dans lequel un, deux ou trois atomes d'hydrogène auraient été remplacés par des groupements alkyls.

différentes classes d'amines:



Les amines sont abondamment représentées dans la nature.

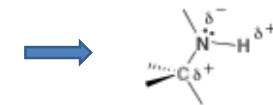


3

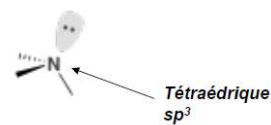
Les amines

Réactivité: Caractéristiques générales

Electronégativité	C	N	O	H
	2,55	3,04	3,44	2,2

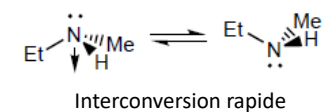


Structure:

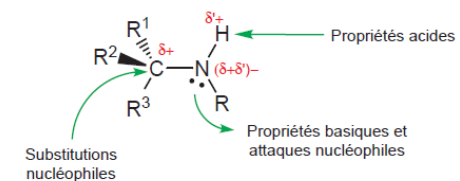


Energies de liaison:

C-O	360 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
N-H	391 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
C-N	308 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$



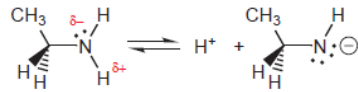
Réactivité:



4

Les amines : caractère acide

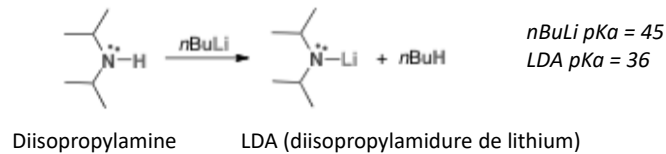
La polarisation de la liaison N-H prédispose la liaison à une rupture hétérolytique en solvant polaire. Cette caractéristique est à l'origine des propriétés acides des amines primaires et secondaires.



L'acidité des amines est très faible: pK_a 35–38 (16–18 pour les alcools)

↳ Les amidures (bases conjuguées des amines) sont des bases très fortes.

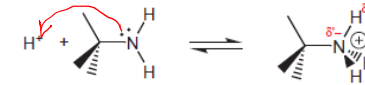
En synthèse organique, la déprotonation quantitative des amines n'est réalisée que par des bases très fortes comme les organolithiens (R-Li).



5

Les amines : caractère basique

Liée à l'existence d'un doublet non liant sur l'atome d'azote. Du fait de l'électronégativité plus faible de l'azote, les amines sont des bases plus fortes que les alcools (le doublet non liant est plus disponible).



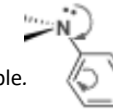
Le pK_a des **alkylammoniums** (acides conjugués des amines) est d'environ **10–11** (–2 pour les oxoniums).

NH_3 / NH_4^+ $pK_a = 9,25$

Me_3N / Me_3NH^+ $pK_a = 9,80$

Et_3N / Et_3NH^+ $pK_a = 10,75$

Les amines **aromatiques** sont beaucoup moins basiques: pK_a 3–5



Le doublet de l'azote est moins disponible.

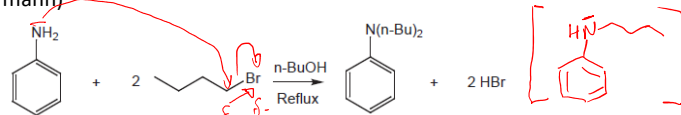
6

Les amines : nucléophilie

Liée aussi à l'existence du doublet non liant sur l'atome d'azote.

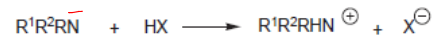
Contrairement aux alcools, il n'est pas nécessaire de passer par les bases conjuguées pour réaliser des réactions de substitution nucléophile

Réactions de substitutions nucléophiles des amines sur des dérivés halogénés (synthèse d'Hoffmann)

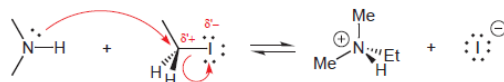


solvant ne réagit pas alors qu'il est en net excès (alcool) : amines beaucoup plus nucléophiles que les alcools.

basicité importante des amines, l'amine substituée réagit sur l'acide halohydrrique formé lors de la réaction et pas de sélectivité



Mécanisme général de la synthèse de Hoffmann :



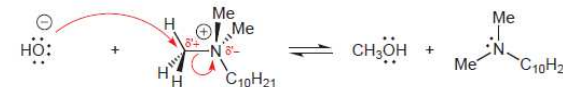
7

Les amines : électrophilie

NH_2^- très mauvais groupement partant mais caractère électrophile des ions ammoniums

Analogie avec alcool protoné mais polarisation de la liaison C-N moindre que celle de la liaison C-O; les conditions opératoires devraient être ainsi plus dures pour réaliser le même type de réaction.

En milieu basique, les ammoniums quaternaires peuvent donner lieu à la formation d'alcools selon un mécanisme de type S_N2

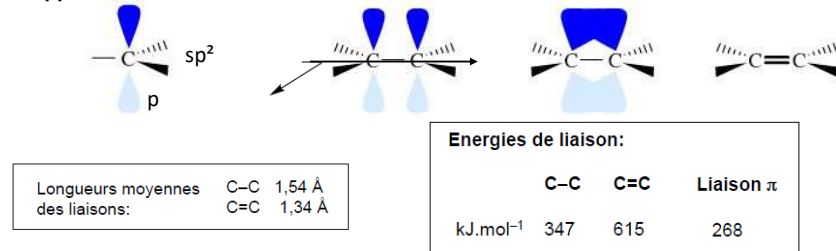


8

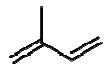
Les alcènes

Les **alcènes** sont des hydrocarbures insaturés, comprenant au moins une double liaison C=C, appelés aussi **hydrocarbures éthyléniques** ou **oléfines**.

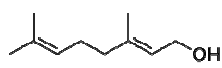
Rappels:



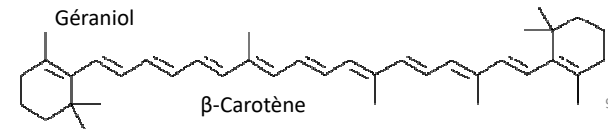
Exemples d'alcènes issus du milieu naturel:



Isoprène

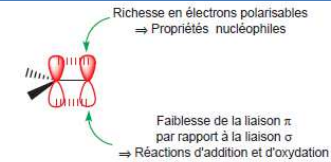


Géraniol

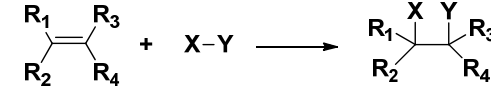


β -Carotène

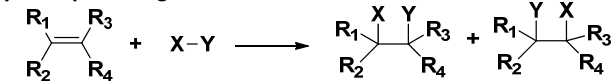
Les alcènes



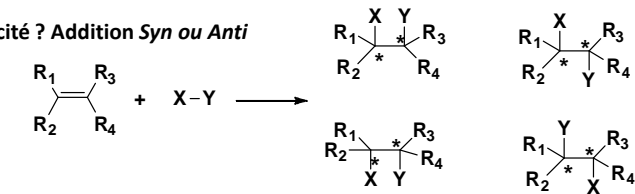
Additions, bilan global:



Alcènes non symétriques – Régiosélectivité ?



Stéréospécificité ? Addition *Syn* ou *Anti*



10

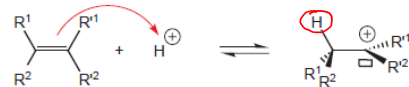
Les alcènes : réactions d'addition

Addition des acides halogénés HX \rightleftharpoons $H^{\oplus} + X^{\ominus}$

Mécanisme:

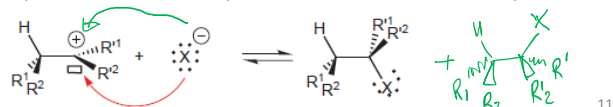
L'espèce ionique pauvre en électrons (électrophile), c'est à dire dans les deux cas le proton, réagit dans un premier temps avec l'alcène nucléophile (liaison " π " riche en électrons).

Première étape : l'alcène réagit avec le proton pour former un carbocation.



Régiosélectivité: Le carbocation le plus stable thermodynamiquement se forme préférentiellement (**règle de Markownikov**).

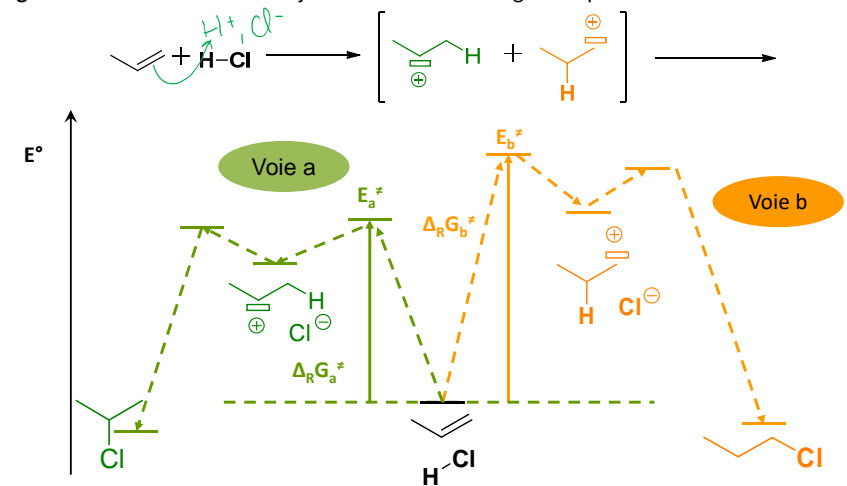
Seconde étape : l'anion halogénure nucléophile attaque le carbocation formé lors de la première étape. Le nucléophile s'additionne de part et d'autre du carbocation plan.



11

Les alcènes : réactions d'addition

Régiosélectivité : formation majoritaire du dérivé halogéné le plus substitué.

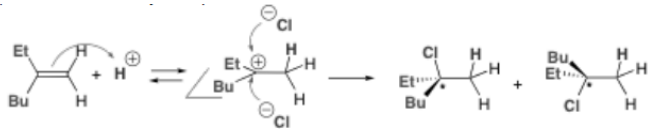


Ce résultat est dû à un **contrôle cinétique de la réaction**. L'étape cinétiquement déterminante est la formation du carbocation. D'après le **postulat de Hammond** plus celui-ci sera stable plus la vitesse de sa formation sera élevée.

12

Les alcènes : réactions d'addition

Exemples: Alcènes non symétriques



Enantiomères
Mélange racémique

Avec 4 groupements différents...



↳ 4 stéréoisomères (si la régiosélectivité de formation du carbocation est totale).

Du fait du passage par un intermédiaire plan, la réaction n'est **ni stéréospécifique ni stéréosélective**.

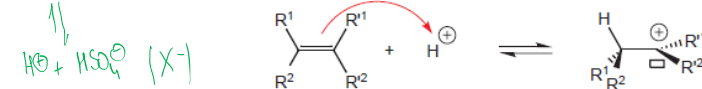
13

Les alcènes : réactions d'addition

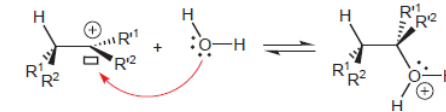
Addition d'eau en milieu acide

Mécanisme : comme avec les acides halohydriques, la régiosélectivité obéit à la règle de Markownikov.

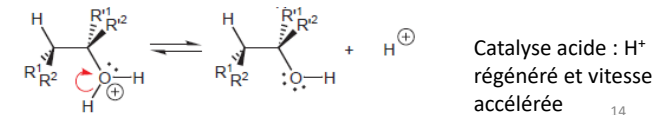
Première étape : l'alcène réagit avec le proton catalyseur ajouté au milieu (addition H_2SO_4 par exemple) pour former un carbocation



Deuxième étape : l'eau, nucléophile, attaque le carbocation



Troisième étape : L'adduit obtenu régénère le proton catalyseur par déprotonation.



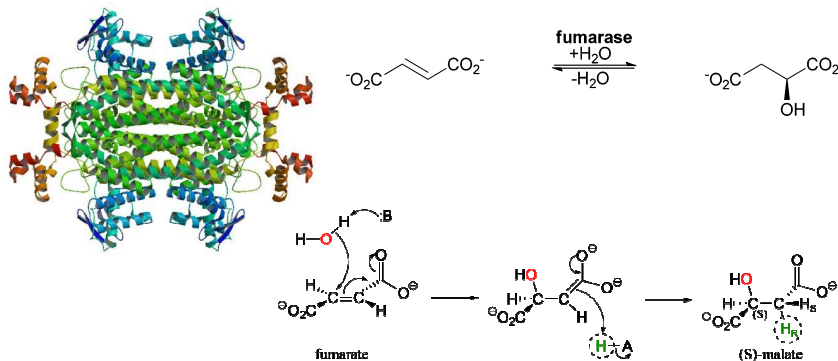
14

Les alcènes : réactions d'addition en milieu biologique

La fumarase, ou fumarate hydratase, qui catalyse l'hydratation du fumarate en L-malate. L'enzyme est présent dans la mitochondrie et intervient alors dans le cycle de Krebs.

Également présent dans le cytoplasme, il est impliqué dans le métabolisme des acides aminés.

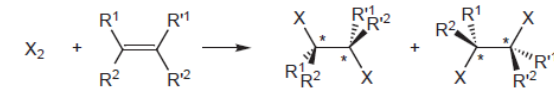
La déficience en fumarase est responsable de retard de développement physique et mental.



15

Les alcènes : réactions d'addition

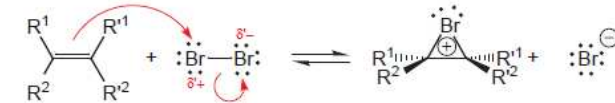
Addition des dihalogènes X_2



La réaction est totale lors que le dichlore et le dibrome sont utilisés ; en revanche, elle demeure incomplète lors de l'addition du diiode.

Addition de dibrome :

Première étape : Formation de l'ion intermédiaire bromonium (cinétiquement déterminante).



les électrons π induisent la polarisation de la liaison σ du dihalogène \Rightarrow **attaque nucléophile** de l'alcène sur le site électrophile

pas de carbocation mais **intermédiaire ponté** appelé **bromonium**.

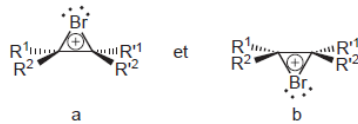
16

Les alcènes : réactions d'addition

Ion ponté : atome de brome suffisamment volumineux \Rightarrow recouvrement orbitalaire favorable intervient avec l'orbitale 2p vacante de l'atome de carbone porteur de la charge positive = une espèce pontée plus stable que le carbocation



les deux ions bromonium *a* et *b* sont alors obtenus en quantités identiques (équiprobabilité d'attaque de part et d'autre du plan de la double liaison)



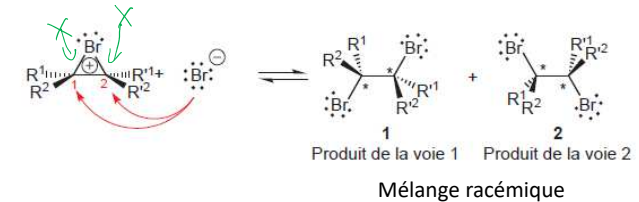
\Rightarrow détermine la **stéréosélectivité anti** de la réaction d'addition des halogènes sur les alcènes

17

Les alcènes : réactions d'addition

Seconde étape :

Réaction de l'ion bromure sur l'ion intermédiaire bromonium. L'attaque de l'ion bromure peut s'effectuer sélectivement **en anti** sur les deux sites 1 et 2 suivant une réaction de type S_N2 .



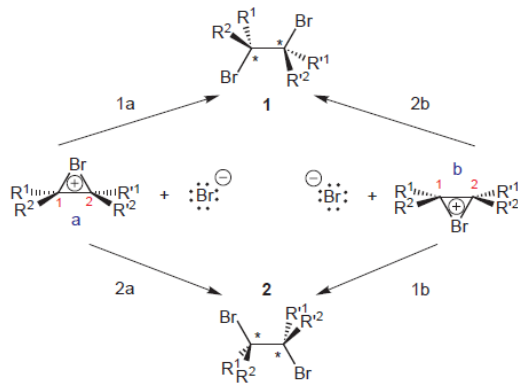
La réaction est **stéréosélective** (pas de diastéreo-isomères formés uniquement les énantiomères) et **stéréospécifique** (trans-addition).

Avec Cl_2 l'atome de chlore est trop petit pour réaliser une structure pontée

18

Les alcènes : réactions d'addition

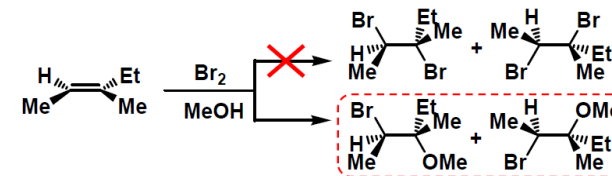
L'attaque en anti des ions pontés *a* et *b* conduit uniquement à deux produits



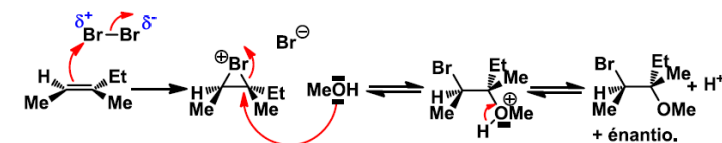
19

Les alcènes : réactions d'addition

En présence de solvants protiques (H_2O , ROH), la **réactivité de X_2** est modifiée puisque le **solvant peut rentrer en compétition** avec X^- dans la seconde étape.



Bien que moins nucléophile que Br^- , le **solvant est prédominant dans le milieu** et réagit majoritairement lors de la seconde étape.

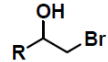


20

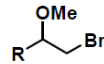
Les alcènes : réactions d'addition

Ces conditions permettent de former

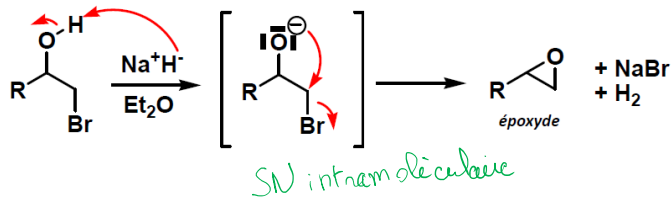
- des **halogénoalcools** en présence d'eau comme solvant



- des **halogénoéthers** en présence d'alcool



Les **halogénoalcools** (appelés aussi « **halohydrines** ») sont des composés importants en synthèse organique car ils vont permettre d'accéder aux **époxydes**



21

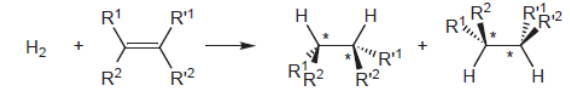
Les alcènes : réactions d'addition

Hydrogénation catalytique des alcènes

Généralités:

Les réactions d'**addition de dihydrogène** sur les alcènes sont **thermodynamiquement favorisées**.

La réalisation des transformations correspondantes nécessite cependant l'emploi d'un **catalyseur**.



Enantiomères (racémique)

Un atome d'hydrogène s'additionne de part et d'autre de la double liaison : *Pas de problème de régiosélectivité (addition symétrique)*.

Réaction stéréosélective : Addition Syn Les deux atomes d'hydrogènes s'additionnent du même côté du plan de l'alcène.

Catalyseurs couramment utilisés:

Palladium sur charbon (Pd/C)
Nickel de Raney (Ni Ra)
Dioxyde de platine (PtO ₂)

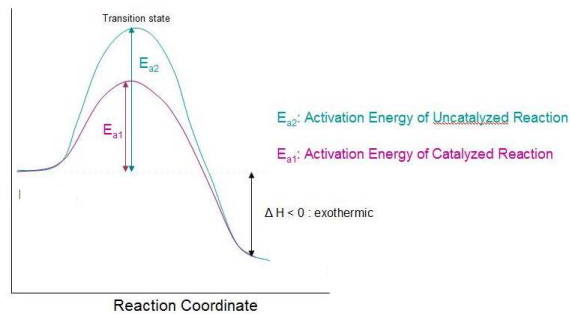
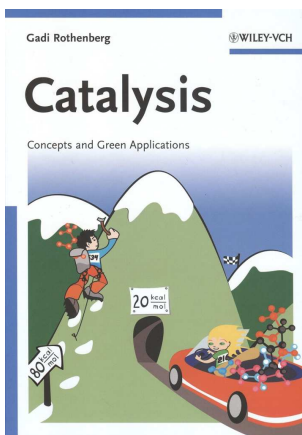
Catalyse hétérogène (ces catalyseurs sont non solubles dans le milieu).

22

La catalyse

Un catalyseur est dit **homogène** lorsqu'il ne forme qu'une seule phase avec les réactifs *i.e.* soluble dans le solvant de la réaction

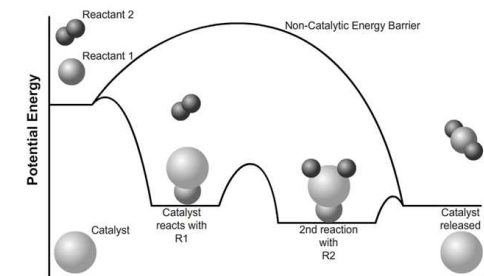
Un catalyseur est dit **hétérogène** lorsqu'il se trouve dans une autre phase que les réactifs *i.e.* non soluble dans le solvant de la réaction



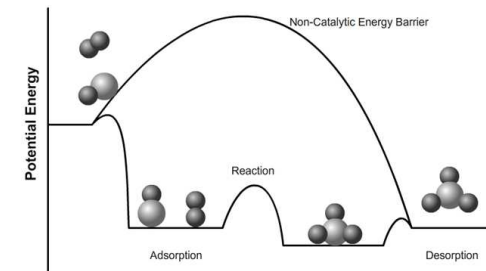
23

La catalyse

Catalyse homogène



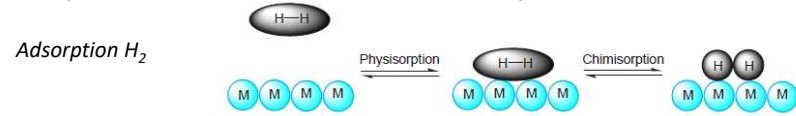
Catalyse hétérogène



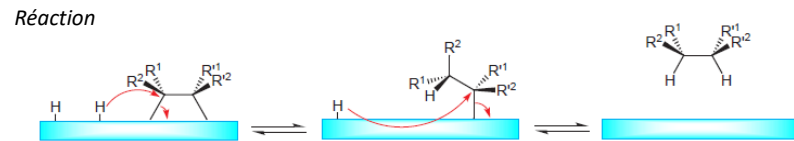
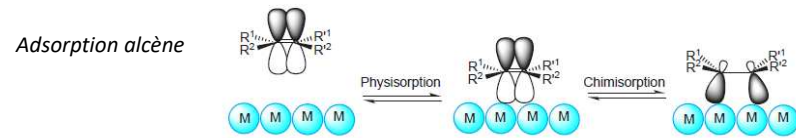
24

Les alcènes : réactions d'addition

Du point de vue mécanistique, la **chimisorption** (adsorption ≠ absorption) des réactifs sur la surface métallique joue un rôle fondamental car elle amoindrit les liaisons chimiques et déforme les molécules, les rendant ainsi plus réactives



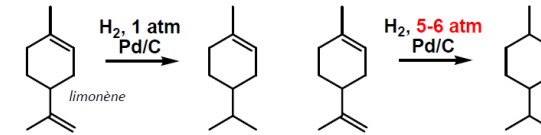
Sans catalyseur la cinétique est bloquée par la faible solubilité de H₂ dans les solvants



25

Les alcènes : additions

La réaction est très **sensible à l'encombrement** de l'alcène qui va influencer son approche de la surface du métal. Plus l'alcène est substitué, plus la réaction d'hydrogénation réclame une pression d'H₂ élevée. L'hydrogénation peut donc être **régiosélective**.



DL disub < 5 atm H₂
DL trisub > 5 atm H₂

26

Les alcènes : réactions d'oxydation

Le nuage électronique π des alcènes est sensible à l'action de nombreux agents oxydants. Les mécanismes de ces réactions sont mal connus et ne seront pas abordés.

Oxydation directe en époxyde

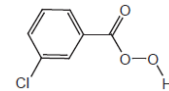
Nécessite l'utilisation des peracides RCO₃H (voire de peroxydes)

Bilan :



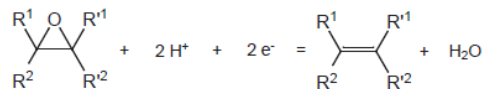
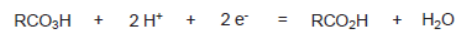
R-O-O-R'

R'-O-O-H



acide méta-chloroperbenzoïque, mCPBA

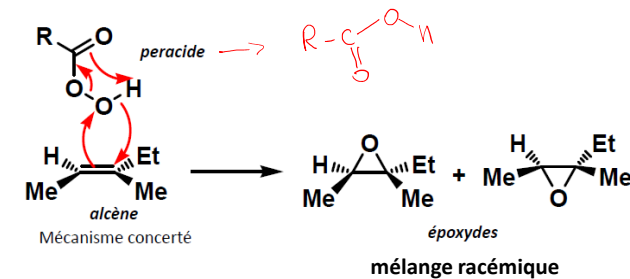
Il s'agit d'une réaction d'oxydo-réduction



27

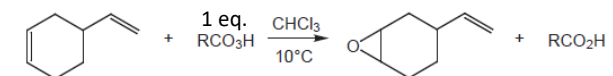
Les alcènes : réactions d'oxydation

Mécanisme :



la stéréochimie de la double liaison est conservée lors de l'oxydation ; la réaction d'époxydation est une réaction **stéréosélective**

En défaut d'agent oxydant, l'époxydation s'effectue préférentiellement sur la double liaison la plus substituée



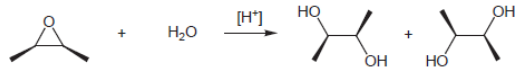
28

Ouverture des époxydes

Époxydes, éther-oxydes cycliques, dont la forte réactivité liée à la tension du cycle à trois centres en fait d'importants intermédiaires de synthèse

Ouverture des époxydes en milieu acide

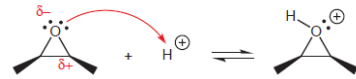
Bilan :



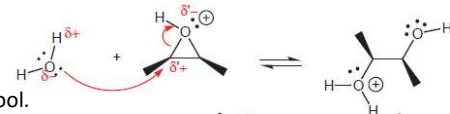
réalisée en présence d'une quantité catalytique d'acide

Mécanisme :

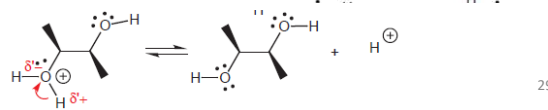
Première étape : Protonation de l'éther-oxyde



Deuxième étape : Substitution nucléophile de l'eau sur l'éther-oxyde protoné. Mécanisme S_N2. Etape cinétiquement déterminante



Troisième étape : Déprotonation de l'alcool.

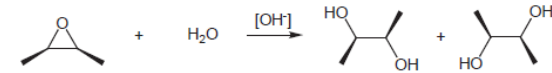


29

Ouverture des époxydes

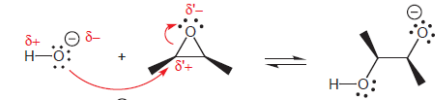
Ouverture des époxydes en milieu basique

réalisée en présence d'une quantité catalytique de base

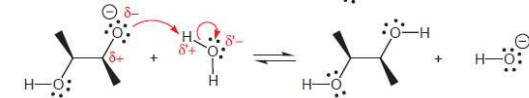


Mécanisme :

Première étape : Substitution nucléophile de l'ion hydroxyde sur l'époxyde. Mécanisme S_N2. Etape cinétiquement déterminante



Seconde étape : Réaction acido-basique. Protonation de l'alcoolate et régénération de l'ion hydroxyde.

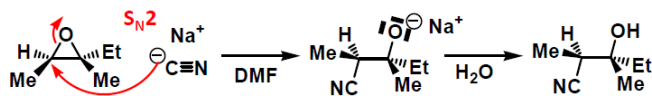


30

Ouverture des époxydes

Ouverture des époxydes par des nucléophiles

En présence d'un **nucléophile fort**, celui-ci attaque sur **le carbone le moins substitué** (critère cinétique) selon un mécanisme de type S_N2.

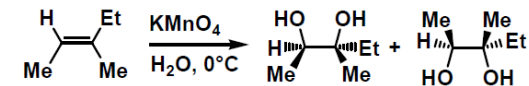


31

Les alcènes : réactions d'oxydation

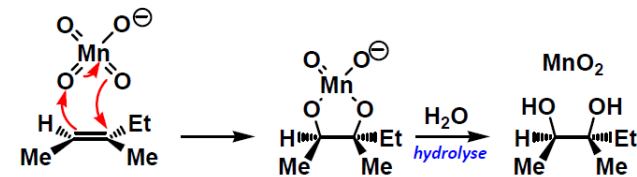
Dihydroxylation des alcènes : formation des diols

Avec des réactifs de type **KMnO₄ à froid** (permanganate de K), ou **OsO₄** (tetroxyde d'osmium) **en conditions réductrices** (Zn/HCl).



Mécanisme

La réaction est une syn-dihydroxylation qui conduit à la formation d'un diol

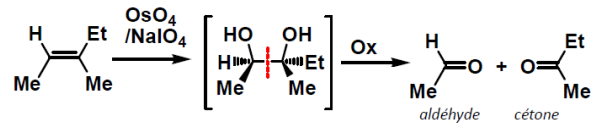


32

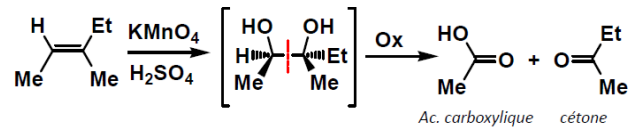
Les alcènes : réactions d'oxydation

Coupeure oxydante des alcènes : formation des dérivés carbonylés

Avec OsO_4 en présence de NaIO_4 , on observe une coupeure oxydante du diol intermédiaire, qui conduit à des cétones et/ou des aldéhydes.



Avec KMnO_4 concentré et en milieu acide, on observe une coupeure oxydante du diol intermédiaire accompagnée d'une sur-oxydation des aldéhydes en acides carboxyliques.



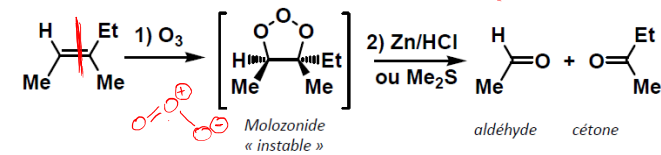
33

Les alcènes : réactions d'oxydation

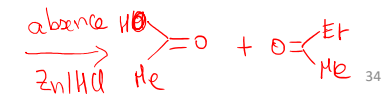
Coupeure oxydante des alcènes : formation des dérivés carbonylés

L'action de l'ozone O_3 (ozonolyse) conduit à la formation d'un intermédiaire instable qui subit, dans un second temps, une coupeure oxydante pour former des cétones et/ou des aldéhydes.

L'ozone O_3 est produit à partir de dioxygène par action d'un arc électrique ou de lumière ultraviolette. L'ozone est un oxydant puissant.



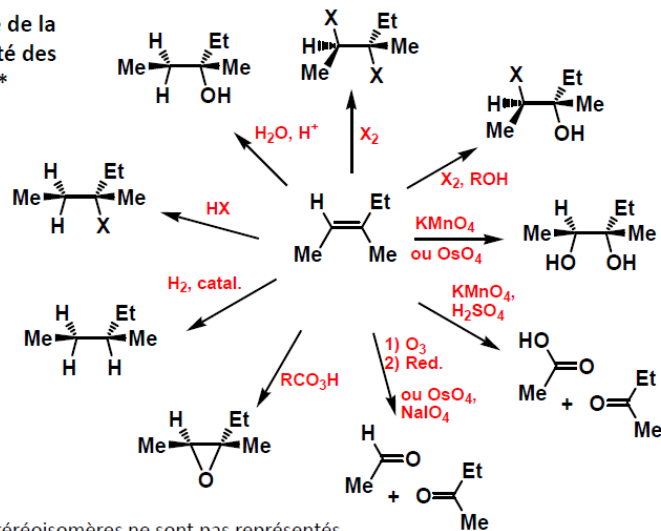
La coupeure est réalisée en milieu réducteur (Zn/HCl ou Me_2S) et permet de s'arrêter aux aldéhydes sans suroxydation. En leur absence (condition oxydante), l'acide carboxylique est formé.



34

Les alcènes : récapitulatif des réactions

Résumé de la réactivité des alcènes*

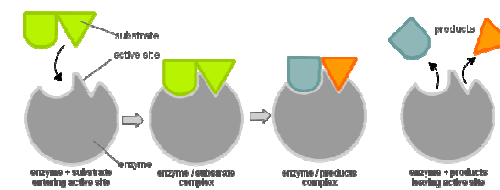
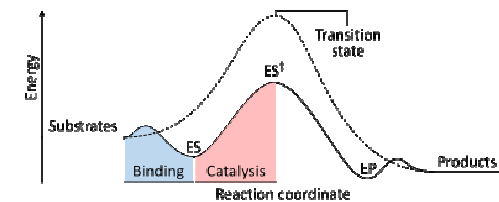


*Les diastéréoisomères ne sont pas représentés

35

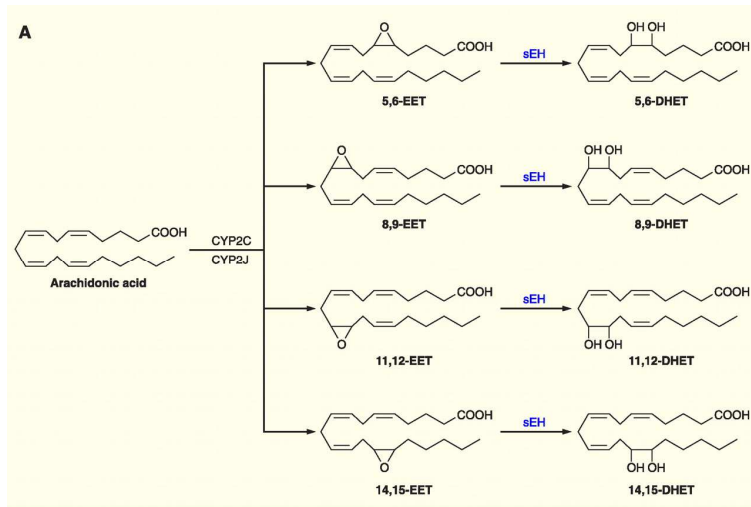
La catalyse enzymatique

La catalyse enzymatique est indispensable aux organismes vivants pour l'accélération spécifique des réactions nécessaires à leur métabolisme et à la biosynthèse. Même principe qu'un catalyseur chimique.



36

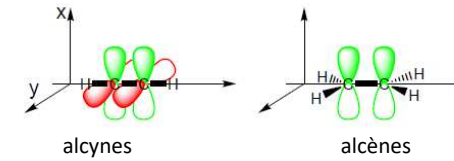
La catalyse enzymatique



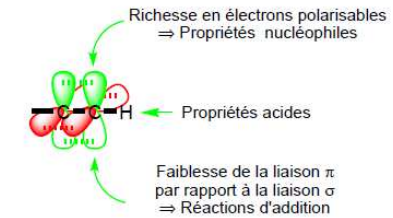
cytochrome *P*-450 (CYP) époxygénase : hémoprotéines intervenant dans des réactions d'oxydoréduction de métabolites ou de xénobiotiques.
soluble époxide hydrolase (sEH)

37

Les alcynes



La longueur de liaison $C \equiv C$ est plus courte que $C = C$ (120 pm au lieu de 135 pm)
liaison π est plus stable dans un alcyne que dans un alcène du fait du recouvrement latéral plus important

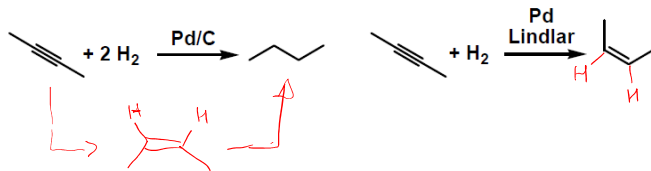


38

Les alcynes

Les **alcynes** peuvent également subir **une dihydrogénation** pour conduire directement **aux alcanes en** présence de catalyseur.

Il est aussi possible de s'arrêter à l'alcène intermédiaire en utilisant un catalyseur au palladium dit « empoisonné » : Pd de Lindlar. Dans ce cas la réaction est **stéréosélective** et permet l'obtention des alcènes **Z**.



39